

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 7 月 14 日 (14.07.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/063743 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 417/04,
417/14, 491/113, 487/04, 498/04, 513/04, A61K 31/427,
31/4439, 31/444, 31/454, 31/4725, 31/496, 31/497,
31/501, 31/506, 31/541, 31/551, 31/553, 31/695, 31/438,
31/4985, 31/5383, 31/542, A61P 3/10, 9/10, 25/00, 25/14,
25/16, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019778

(22) 国際出願日: 2004 年 12 月 24 日 (24.12.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2003-432777
2003 年 12 月 26 日 (26.12.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醗酵
工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番
1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 中島 高雄 (NAKA-
JIMA, Takao). 菅原 正森 (SUGAWARA, Masamori).
内田 真一 (UCHIDA, Shin-ichi). 大野 哲司 (OHNO,

Tetsuji). 野本 裕二 (NOMOTO, Yuji). 上坂 範明 (UE-
SAKA, Noriaki). 中里 宜資 (NAKASATO, Yoshisuke).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

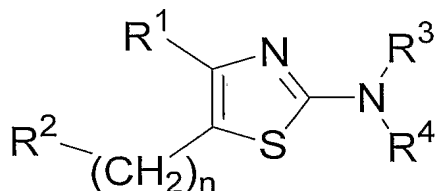
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THIAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: チアゾール誘導体



(I)

(57) Abstract: An adenosine A_{2A} receptor
antagonist which contains as an active
ingredient either a thiazole derivative
represented by the following general formula
(I): (I) (wherein n is an integer of 0 to 3;
R¹ represents (un)substituted cycloalkyl,
(un)substituted aryl, (un)substituted alicyclic
heterocyclic group, or (un)substituted
aromatic heterocyclic group; R² represents

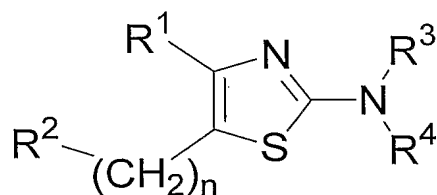
halogeno, (un)substituted lower alkyl, (un)substituted aryl, (un)substituted alicyclic heterocyclic group, (un)substituted aromatic
heterocyclic group, -COR⁸, etc.; and R³ and R⁴ are the same or different and each represents hydrogen, (un)substituted lower alkyl,
(un)substituted aralkyl, -COR¹², etc.) or a pharmacologically acceptable salt of the derivative.

[続葉有]

WO 2005/063743 A1



(57) 要約:



(I)

(式中、 n は 0～3 の整数を表し、 R^1 は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 R^2 はハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、 $-\text{COR}^8$ などを表し、 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、 $-\text{COR}^{12}$ などを表す)

例えば、上記一般式(I)で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤などを提供する。

明細書

チアゾール誘導体

技術分野

本発明は、例えばチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤などに関する。

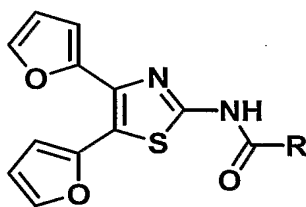
背景技術

アデノシンは生体内に広く分布し、その受容体を介して、中枢神経系、心筋、腎臓、肺、平滑筋などに対して様々な生理作用を示すことが知られている。アデノシン受容体については、これまでに A₁、A_{2A}、A_{2B}、A₃ の 4 種のサブタイプが見いだされている。サブタイプ選択的なそれぞれの受容体の拮抗薬や作動薬は、そのサブタイプの生理的意義および生体内の分布に基づく薬理的効果を発揮するものと期待される。このうち、A_{2A} 受容体は、脳内では特に線条体に局在化して存在しており、その機能の 1 つとして、神経伝達物質の遊離を抑制することが報告されている [ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、第 168 巻、p.285 (1989 年)]。従って、アデノシン A_{2A} 受容体に対する拮抗薬は、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS 脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳虚血、注意欠陥多動性障害、睡眠障害、虚血性心疾患、間歇性跛行症、糖尿病、不安障害 (パニック発作およびパニック障害、恐怖症、脅迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、身体障害または物質による不安など)、気分障害 (うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害など)、レストレス・レッグス症候群 (RLS)、薬物依存症 (アルコール依存症など)、摂食障害、てんかん、片頭痛、慢性筋骨格痛などのアデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患の治療および/または予防薬として期待される。

一方、チアゾール骨格を有する化合物としては、多数の化合物が知られており (例えば、米国特許第 5314889 号、米国特許第 5189049 号、特願 2003-335680 号公報、特開 2002-53566 号公報、特願平 11-209284 号公報、特願平 10-087490 号公報、WO93/21168、WO96/16650、WO97/03058、WO01/52847、WO01/53267、WO01/74811、WO02/053156、WO02/053161、WO02/094798、WO03/000257、WO03/062215、WO03/062233、WO03/072554、WO03/075923、WO2004/002481、WO2004/014884、WO2004/041813 など参照)、アデノシン受容体に対し拮抗作用を

有するチアゾール誘導体として、アデノシン A₃ 受容体拮抗作用を有するチアゾール誘導体 (WO99/21555 および特開 2001-114779 号公報参照)、アデノシン A_{2B} 受容体拮抗作用およびアデノシン A₃ 受容体拮抗作用を有するチアゾール誘導体 (WO99/64418 および米国特許出願公開第 2004-0053982 号参照)、ならびにアデノシン A₁ 受容体拮抗作用およびアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有するチアゾール誘導体 (WO03/039451 参照) が知られている。

さらに、4 位にフリル基を有するチアゾール誘導体が知られている (米国特許第 6489476 号、WO02/03978、WO01/47935、WO00/38666、WO00/14095、「ケミストリー・オブ・ヘテロサイクリック・コンパウンズ (Chemistry of Heterocyclic Compounds)」、2002 年、第 38 巻、p.873、「キミコーファルマツェビツチェスキー・ジャーナル (Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal)」、1974 年、第 8 巻、p.25、「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」、1970 年、第 13 巻、p.638、「キミヤ・ゲテロティリヘスキコ・セディネニー (Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii)」、1969 年、第 3 巻、p.498、「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)」、1962 年、第 27 巻、p.1351 参照)。



(A)

(式中、R はフェニルメチル、2-フリル、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、4-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、4-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、2-ブロモフェニル、2-クロロフェニル、3-ブロモ-2-メトキシフェニル、4-tert-ブチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、2-メトキシフェニルまたはフェニルを表す)

また、上記一般式(A)で表されるチアゾール誘導体が CAS レジストリー・データベース (CAS REGISTRY Database) にケミカルライブラリーとして登録されている (レジストリー番号: 341929-13-3、341929-11-1、341929-09-7、341929-07-5、341929-05-3、341929-04-2、341929-02-0、341929-00-8、341928-98-1、341928-96-9、

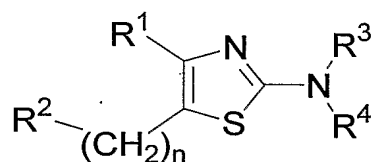
341928-94-7、341928-92-5、341928-90-3、341928-88-9、341928-86-7、341928-84-5、341928-82-3 および 341928-80-1)。

発明の開示

本発明の目的は、例えばチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有し、アデノシン A_{2A} 受容体が関与する各種疾患の治療および／または予防に有用なチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩などを提供することにある。

本発明は、以下の(1)～(118)に関する。

(1) 一般式(I)



(I)

{式中、

n は 0～3 の整数を表し、

R¹ は置換もしくは非置換のシクロアルキル、
置換もしくは非置換のアリール、
置換もしくは非置換の脂環式複素環基または
置換もしくは非置換の芳香族複素環基
を表し、

R² はハロゲン、
置換もしくは非置換の低級アルキル、
置換もしくは非置換の低級アルケニル、
置換もしくは非置換の低級アルキニル、
置換もしくは非置換のシクロアルキル、
置換もしくは非置換のアリール、
置換もしくは非置換のアラルキル、
置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、
置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、

—NR⁵R⁶（式中、

R⁵およびR⁶は同一または異なって、

水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、

置換もしくは非置換の低級アルキニル、

置換もしくは非置換の低級アルカノイル、

置換もしくは非置換のシクロアルキル、

置換もしくは非置換のアリール、

置換もしくは非置換のアラルキル、

置換もしくは非置換の脂環式複素環基、

置換もしくは非置換の芳香族複素環基、

置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは

置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表す)、

—OR⁷（式中、

R⁷は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルカノイル、

置換もしくは非置換のシクロアルキル、

置換もしくは非置換のアリール、

置換もしくは非置換のアラルキル、

置換もしくは非置換の脂環式複素環基、

置換もしくは非置換の芳香族複素環基、

置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは

置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表す) または

—COR⁸〔式中、

R⁸は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、

置換もしくは非置換の低級アルキニル、

置換もしくは非置換のシクロアルキル、

置換もしくは非置換のアリール、

置換もしくは非置換のアラルキル、
置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、
置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、
—NR⁹R¹⁰（式中、

R⁹および R¹⁰は同一または異なって、

水素原子、
置換もしくは非置換の低級アルキル、
置換もしくは非置換の低級アルケニル、
置換もしくは非置換の低級アルキニル、
置換もしくは非置換の低級アルカノイル、
置換もしくは非置換の低級アルコキシ、
置換もしくは非置換のシクロアルキル、
置換もしくは非置換のアリール、
置換もしくは非置換のアラルキル、
置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは
置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表す) または

—OR¹¹（式中、

R¹¹は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、
置換もしくは非置換の低級アルケニル、
置換もしくは非置換の低級アルキニル、
置換もしくは非置換のシクロアルキル、
置換もしくは非置換のアリール、
置換もしくは非置換のアラルキル、
置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは
置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表す) を表す] を表し、

R³および R⁴は同一または異なって、

水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、

置換もしくは非置換の低級アルキニル、

置換もしくは非置換のアラルキル、

置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、

置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、

—COR¹² [式中、

R¹²は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、

置換もしくは非置換の低級アルキニル、

置換もしくは非置換のシクロアルキル、

置換もしくは非置換のアリール、

置換もしくは非置換のアラルキル、

置換もしくは非置換の脂環式複素環基、

置換もしくは非置換の芳香族複素環基、

置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、

置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、

—NR¹³R¹⁴ (式中、

R¹³および R¹⁴は同一または異なって、

水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、

置換もしくは非置換の低級アルキニル、

置換もしくは非置換の低級アルカノイル、

置換もしくは非置換の低級アルコキシ、

置換もしくは非置換のシクロアルキル、

置換もしくは非置換のアリール、

置換もしくは非置換のアラルキル、

置換もしくは非置換の脂環式複素環基、

置換もしくは非置換の芳香族複素環基、

置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは

置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル
 を表す) または
 -OR¹⁵ (式中、
 R¹⁵ は水素原子、
 置換もしくは非置換の低級アルキル、
 置換もしくは非置換の低級アルケニル、
 置換もしくは非置換の低級アルキニル、
 置換もしくは非置換のシクロアルキル、
 置換もしくは非置換のアリール、
 置換もしくは非置換のアラルキル、
 置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
 置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
 置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは
 置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル
 を表す)

を表す]

を表すが、

ただし、

R¹ が置換もしくは非置換のフェニルであり、かつ n が 0 であるとき、
 R² は置換もしくは非置換の 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルで
 はない}

で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として
 含有するアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(2) R¹ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複
 素環基である上記(1)記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(3) R¹ が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(1)記載のアデノシン
 A_{2A} 受容体拮抗剤。

(4) R¹ が置換もしくは非置換の単環性芳香族複素環基である上記(1)記載のアデ
 ノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(5) R¹ が置換もしくは非置換の 5 員環芳香族複素環基である上記(1)記載のアデ
 ノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(6) R¹ が置換もしくは非置換の少なくとも 1 つの酸素原子を含む 5 員環芳香族

複素環基である上記(1)記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(7) R¹ が置換もしくは非置換のフリルである上記(1)記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(8) n が 0 である上記(1)～(7)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(9) R² が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは—COR⁸（式中、R⁸ は前記と同義である）である上記(1)～(8)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(10) R² が置換もしくは非置換のアリールである上記(1)～(8)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(11) R² が置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(1)～(8)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(12) R² が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である上記(1)～(8)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(13) R² が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(1)～(8)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(14) R² が—COR⁸（式中、R⁸ は前記と同義である）である上記(1)～(8)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(15) R⁸ が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルである上記(1)～(9)および(14)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(16) R⁸ が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(1)～(9)および(14)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(17) R^8 が置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(1)～(9)および(14)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(18) R^8 が置換もしくは非置換のアリールである上記(1)～(9)および(14)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(19) R^8 が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(1)～(9)および(14)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(20) R^8 が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である上記(1)～(9)および(14)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(21) R^8 が置換もしくは非置換の少なくとも 1 つの酸素原子を含む脂環式複素環基である上記(1)～(9)および(14)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(22) R^3 が水素原子である上記(1)～(21)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(23) R^3 が低級アルキルまたはアラルキルである上記(1)～(21)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(24) R^4 が $-\text{COR}^{12}$ (式中、 R^{12} は前記と同義である) である上記(22)または(23)記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(25) R^4 が $-\text{COR}^{12a}$ (式中、 R^{12a} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表す) である上記(22)または(23)記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(26) R^4 が $-\text{COR}^{12b}$ (式中、 R^{12b} は置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) である上記(22)または(23)記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(27) R^4 が $-\text{COR}^{12c}$ (式中、 R^{12c} は置換もしくは非置換の脂環式複素環メチルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環メチルを表す) である上記(22)または(23)記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(28) R^{12c} が置換もしくは非置換の脂環式複素環メチルである上記(27)記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(29) R^4 が $-\text{COR}^{12d}$ (式中、 R^{12d} は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) である上記(22)または(23)記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(30) R^{12d} が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である上記(29)記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(31) R^4 が $-\text{COR}^{12e}$ (式中、 R^{12e} は置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す) である上記(22)または(23)記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(32) R^4 が $-\text{COR}^{12f}$ [式中、 R^{12f} は $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ前記と同義である) を表す] である上記(22)または(23)記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(33) R^{13} が水素原子である上記(32)記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(34) R^4 が $-\text{COR}^{12g}$ [式中、 R^{12g} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール (ただし「該置換アリールにおける置換基の置換部位」と、「 $-\text{COR}^{12g}$ における R^{12g} と $-\text{CO}-$ との結合部位」とが隣接することはない)、置換もしくは非置換のアラルキル (ただし「該置換アラルキルのアリール部分における置換基の置換部位」と、「アラルキルのアルキル部分が該アリール部分に結合する部位」とが隣接することはない)、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (ただし「該置換芳香族複素環基における置換基の置換部位」と、「 $-\text{COR}^{12g}$ における R^{12g} と $-\text{CO}-$ との結合部位」とが隣接することはない)、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル (ただし「該置換芳香族複素環アルキルの芳香族複素環部分における置換基の置換部位」と、「芳香族複素環アルキルのアルキル部分が該芳香族複素環部分に結合する部位」とが隣接することはない) を表す] である上記(22)または(23)記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(35) R^3 および R^4 が同一または異なって $-\text{COR}^{12}$ (式中、 R^{12} は前記と同義である) である上記(1)~(21)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(36) R^3 および R^4 が同一または異なって $-\text{COR}^{12a}$ (式中、 R^{12a} は前記と同義であ

る)である上記(1)~(21)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤。

(37) R³およびR⁴が同一または異なって-COR^{12b} (式中、R^{12b}は前記と同義である)である上記(1)~(21)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤。

(38) R³およびR⁴が同一または異なって-COR^{12c} (式中、R^{12c}は前記と同義である)である上記(1)~(21)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤。

(39) R³およびR⁴が同一または異なって-COR^{12d} (式中、R^{12d}は前記と同義である)である上記(1)~(21)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤。

(40) R³およびR⁴が同一または異なって-COR^{12e} (式中、R^{12e}は前記と同義である)である上記(1)~(21)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤。

(41) R³およびR⁴が同一または異なって-COR^{12f} (式中、R^{12f}は前記と同義である)である上記(1)~(21)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤。

(42) R³およびR⁴が同一または異なって-COR^{12g} (式中、R^{12g}は前記と同義である)である上記(1)~(21)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤。

(43) nが0であり、R¹が置換もしくは非置換の少なくとも1つの酸素原子を含む5員環芳香族複素環基であり、R²が-COR^{8a} (式中、R^{8a}は置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す)である上記(1)記載のアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤。

(44) R¹が置換もしくは非置換のフリルである上記(43)記載のアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤。

(45) R^{8a}が置換もしくは非置換の少なくとも1つの酸素原子を含む脂環式複素環基である上記(43)または(44)記載のアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤。

(46) R³が水素原子であり、R⁴が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルである上記(1)~(21)および(43)~(45)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤。

(47) R³が水素原子であり、R⁴が低級アルキル、アラルキルまたは芳香族複素環アルキルである上記(1)~(21)および(43)~(45)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤。

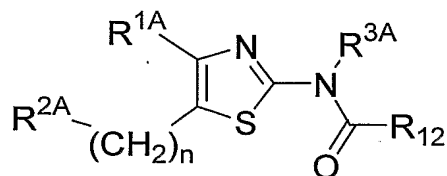
(48) R³が水素原子であり、R⁴が低級アルキルまたはアラルキルである上記(1)~(21)および(43)~(45)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤。

(49) R^3 および R^4 が同一または異なって置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルである上記(1)～(21)および(43)～(45)のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

(50) 上記(1)～(49)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患の治療および／または予防剤。

(51) アデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患がパーキンソン病である上記(50)記載の治療および／または予防剤。

(52) 式(IA)



(IA)

[式中、

R^{1A} は置換もしくは非置換の少なくとも1つの酸素原子を含む5員環芳香族複素環基（ただし、5-ホスホフラン-2-イルおよび5-ニトロフラン-2-イルから選ばれる基を除く）を表し、

R^{12} および n はそれぞれ前記と同義であり、

R^{3A} は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、

置換もしくは非置換の低級アルキニル、

置換もしくは非置換のアラルキル、

置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、

置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは

—COR^{12A}（式中、 R^{12A} は前記 R^{12} と同義である）

を表し、

R^{2A} は置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、

置換もしくは非置換の低級アルキニル、

置換もしくは非置換のシクロアルキル、

置換もしくは非置換のアリール、
置換もしくは非置換のアラルキル、
置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
置換もしくは非置換の芳香族複素環基（ただし、2-フリルを除く）、
置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、
置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、
-NR⁵R⁶（式中、R⁵およびR⁶はそれぞれ前記と同義である）、
-OR⁷（式中、R⁷は前記と同義である）または
-COR⁸（式中、R⁸は前記と同義である）

を表す]

で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(53) R^{1A} が置換もしくは非置換のフリルである上記(52)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(54) n が 0 である上記(52)または(53)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(55) R^{2A} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは-COR⁸（式中、R⁸は前記と同義である）である上記(52)～(54)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(56) R^{2A} が置換もしくは非置換のアリールである上記(52)～(54)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(57) R^{2A} が置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(52)～(54)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(58) R^{2A} が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である上記(52)～(54)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(59) R^{2A} が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(52)～(54)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(60) R^{2A} が-COR⁸（式中、R⁸は前記と同義である）である上記(52)～(54)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(61) R^8 が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルである上記(60)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(62) R^8 が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(60)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(63) R^8 が置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(60)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(64) R^8 が置換もしくは非置換のアリールである上記(60)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(65) R^8 が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(60)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(66) R^8 が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である上記(60)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(67) R^8 が置換もしくは非置換の少なくとも 1 つの酸素原子を含む脂環式複素環基である上記(60)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(68) R^8 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基（ただし、窒素原子を有し $-COR^8$ の $-CO-$ と該窒素原子で結合する置換もしくは非置換の複素環基を除く）である上記(60)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(69) R^8 が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(68)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(70) R^8 が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である上記(68)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(71) R^8 が置換もしくは非置換の少なくとも 1 つの酸素原子を含む脂環式複素環基である上記(68)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(72) R^{3A} が水素原子である上記(52)～(71)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(73) R^{3A} が低級アルキルまたはアラルキルである上記(52)～(71)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(74) R^{3A} が $-\text{COR}^{12A}$ (式中、 R^{12A} は前記と同義である) である上記(52)～(71)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(75) R^{12A} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルである上記(74)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(76) R^{12A} が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(74)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(77) R^{12A} が置換もしくは非置換の脂環式複素環メチルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環メチルである上記(74)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(78) R^{12A} が置換もしくは非置換の脂環式複素環メチルである上記(74)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(79) R^{12A} が置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(74)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(80) R^{12A} が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である上記(74)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(81) R^{12A} が置換もしくは非置換の低級アルコキシである上記(74)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(82) R^{12A} が $-NR^{13A}R^{14A}$ (式中、 R^{13A} および R^{14A} はそれぞれ前記 R^{13} および R^{14} と同義である) である上記(74)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(83) R^{13A} が水素原子である上記(82)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(84) R^{12A} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール (ただし「該置換アリールにおける置換基の置換部位」と、「 $-COR^{12A}$ における R^{12A} と $-CO-$ との結合部位」とが隣接することはない)、置換もしくは非置換のアラルキル (ただし「該置換アラルキルのアリール部分における置換基の置換部位」と、「アラルキルのアルキル部分が該アリール部分に結合する部位」とが隣接することはない)、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (ただし「該置換芳香族複素環基における置換基の置換部位」と、「 $-COR^{12A}$ における R^{12A} と $-CO-$ との結合部位」とが隣接することはない)、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル (ただし「該置換芳香族複素環アルキルの芳香族複素環部分における置換基の置換部位」と、「芳香族複素環アルキルのアルキル部分が該芳香族複素環部分に結合する部位」とが隣接することはない) である上記(74)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(85) R^{12} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルである上記(52)～(84)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(86) R^{12} が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(52)～(84)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(87) R^{12} が置換もしくは非置換の脂環式複素環メチルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環メチルである上記(52)～(84)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(88) R^{12} が置換もしくは非置換の脂環式複素環メチルである上記(52)～(84)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(89) R^{12} が置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(52)～(84)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(90) R^{12} が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である上記(52)～(84)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

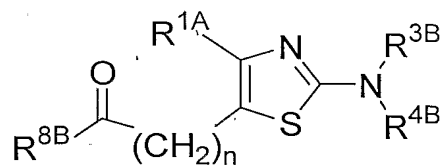
(91) R^{12} が置換もしくは非置換の低級アルコキシである上記(52)～(84)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(92) R^{12} が $-NR^{13}R^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ前記と同義である) である上記(52)～(84)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(93) R^{13} が水素原子である上記(92)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(94) R^{12} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール (ただし「該置換アリールにおける置換基の置換部位」と、「 $-COR^{12}$ における R^{12} と $-CO-$ との結合部位」とが隣接することはない)、置換もしくは非置換のアラルキル (ただし「該置換アラルキルのアリール部分における置換基の置換部位」と、「アラルキルのアルキル部分が該アリール部分に結合する部位」とが隣接することはない)、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (ただし「該置換芳香族複素環基における置換基の置換部位」と、「 $-COR^{12}$ における R^{12} と $-CO-$ との結合部位」とが隣接することはない)、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル (ただし「該置換芳香族複素環アルキルの芳香族複素環部分における置換基の置換部位」と、「芳香族複素環アルキルのアルキル部分が該芳香族複素環部分に結合する部位」とが隣接することはない) である上記(52)～(84)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(95) 式(IB)



(IB)

(式中、

n および R^{1A} はそれぞれ前記と同義であり、

R^{3B} は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、

置換もしくは非置換の低級アルキニル、

置換もしくは非置換のアラルキル、

置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは

置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表し、

R^{4B} は置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、

置換もしくは非置換の低級アルキニル、

置換もしくは非置換のアラルキル、

置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは

置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表し、

R^{8B} は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、

置換もしくは非置換の低級アルキニル、

置換もしくは非置換のシクロアルキル、

置換もしくは非置換のアリール、

置換もしくは非置換のアラルキル、

置換もしくは非置換の脂環式複素環基、

置換もしくは非置換の芳香族複素環基、

置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは

置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表す)

で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(96) R^{1A} が置換もしくは非置換のフリルである上記(95)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(97) n が 0 である上記(95)または(96)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(98) R^{8B} が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である上記(95)～(97)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(99) R^{8B} が置換もしくは非置換の少なくとも 1 つの酸素原子を含む脂環式複素環基である上記(95)～(97)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(100) R^{8B} が置換もしくは非置換のテトラヒドロピラニルである上記(95)～(97)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(101) R^{3B} が水素原子である上記(95)～(100)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(102) R^{4B} が低級アルキル、アラルキルまたは芳香族複素環アラルキルである上記(101)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(103) R^{4B} が低級アルキルまたはアラルキルである上記(101)記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(104) 上記(52)～(103)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(105) 上記(52)～(103)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

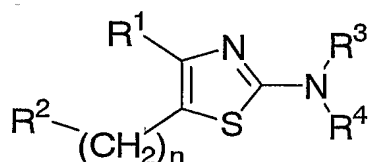
(106) 上記(52)～(103)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患の治療および／または予防剤。

(107) 上記(52)～(103)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する中枢神経疾患の治療および／または予防剤。

(108) 上記(52)～(103)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するパーキンソン病の治療および／または予

防剤。

(109) 一般式(I)



(I)

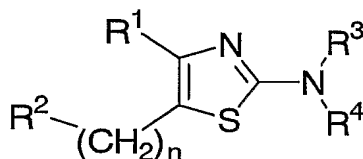
(式中、n、R¹、R²、R³およびR⁴はそれぞれ前記と同義である) で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするアデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法。

(110) 上記(52)～(103)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするパーキンソン病の治療および／または予防方法。

(111) 上記(52)～(103)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするアデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法。

(112) 上記(52)～(103)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする中枢神経疾患の治療および／または予防方法。

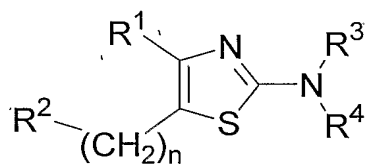
(113) アデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患の治療および／または予防剤の製造のための一般式(I)



(I)

(式中、n、R¹、R²、R³およびR⁴はそれぞれ前記と同義である) で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(114) アデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤の製造のための一般式(I)



(I)

(式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義である) で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(115) パーキンソン病の治療および／または予防剤の製造のための上記(52)～(103)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(116) アデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患の治療および／または予防剤の製造のための上記(52)～(103)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(117) 中枢神経疾患の治療および／または予防剤の製造のための上記(52)～(103)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(118) アデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤の製造のための上記(52)～(103)のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式(I)、一般式(IA)および一般式(IB)の各基の定義において、

(i) 低級アルキル、低級アルコキシおよび低級アルカノイルの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 1～10 のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどがあげられる。

(ii) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2～10 のアルケニルがあげられ、具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどがあげられる。

(iii) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2～10 のアルキニルがあげられ、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル

ル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなどがあげられる。

(iv) シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3~8 のシクロアルキルがあげられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

(v) アリールおよびアラルキルのアリール部分としては、例えば炭素数 6~10 のアリールがあげられ、具体的には例えばフェニル、ナフチルなどがあげられる。

(vi) 芳香族複素環基、芳香族複素環アルキルおよび芳香族複素環メチルの芳香族複素環基部分としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性芳香族複素環基、4~8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、N-オキシピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、フロ [2, 3-b] ピリジルなどがあげられる。

(vii) 単環性芳香族複素環基としては、例えば前記の芳香族複素環基(vi)で例示した 5 員または 6 員の単環性芳香族複素環基があげられ、具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、N-オキシピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニルなどがあげられる。

(viii) 5 員環芳香族複素環基としては、例えば前記の単環性芳香族複素環基(vii)で例示した 5 員の単環性芳香族複素環基があげられ、具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルなどがあげられる。

(ix) 少なくとも 1 つの酸素原子を含む 5 員環芳香族複素環基としては、例えば前記の 5 員環芳香族複素環基(viii)で例示した 5 員の単環性芳香族複素環のうち、少なくとも 1 つの酸素原子を含む 5 員の単環性芳香族複素環基があげられ、具体的にはフリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルなどがあげられる。

(x) 脂環式複素環基、脂環式複素環アルキルおよび脂環式複素環メチルの脂環式複素環基部分としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 3～6 員の単環性脂環式複素環基、4～8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性脂環式複素環基などがあげられ、具体的にはピロリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、オキサゾリニル、ジオキサラニル、ジオキサニル、ジオキセパニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジニル、ジヒドロピリダジニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサラニル、チオラニル、チアニル、アジリジニル、アゼチジニル、アゾリジニル、ペルヒドロオキサゼピニル、ペルヒドロチアゼピニル、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロアゾシニル、ペルヒドロジアゼピニル、スクシンイミド、フタルイミド、グルタルイミド、1, 3-ベンゾジオキサソリル、1, 4-ベンゾジオキサニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピニル、1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカニル、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカニル、オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル、オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジニル、オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] チアジニルなどがあげられる。

(xi) 少なくとも 1 つの酸素原子を含む脂環式複素環基としては、例えば前記の脂環式複素環基(x)で例示した少なくとも 1 つの酸素原子を含む脂環式複素環基があげられ、具体的にはモルホリニル、モルホリノ、オキサゾリニル、ジオキサラニル、ジオキサニル、ジオキセパニル、ピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサラニル、ペルヒドロオキサゼピニル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、1, 4-ベンゾジオキサニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピニル、1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカニル、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカニル、オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジニル、などがあげられる。

(xii) 窒素原子を有し該窒素原子で-COR⁸の-CO-と結合する複素環基としては、例えば少なくとも 1 個の窒素原子を含む 5 員または 6 員の単環性複素環基 (該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)、3～8

員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも 1 個の窒素原子を含む縮環性複素環基（該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）などがあげられ、具体的には 1-ピロリル、1-ピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピラゾリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1-アゾリジニル、1-ペルヒドロアゼピニル、1-ペルヒドロアゾシニルなどがあげられる。

(xiii) アラルキル、芳香族複素環アルキルおよび脂環式複素環アルキルのアルキレン部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 1~10 のアルキレンがあげられ、具体的には前記の低級アルキル(i)で例示した基よりそれぞれ水素原子を 1 つ除いたものなどがあげられる。

(xiv) ハロゲンハロゲン、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

(xv) 置換低級アルキルにおける置換基(A)としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アジド、アミノ、シアノ、カルボキシ、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルファニル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のアダマンチルアミノ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシなどがあげられる。

置換基(A)で例示した置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイルオキシ、置換低級アルキルスルファニル、置換低級アルキルアミノおよび置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシイミノ、メトキシイミノ、ニトロ、アジド、アミノ、シアノ、カルボキシ、シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の置換低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アリールオキシ、複素環オキシなどがあげられる。

置換基(a)で例示した置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイルオキシ、置換低級アルキルアミノおよび置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基(b)としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、

アリール、脂環式複素環基、芳香族複素環基などがあげられる。

置換基(a)で例示した置換アリールおよび置換芳香族複素環基における置換基(c)としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的には置換基(b)で例示した基、低級アルキルなどがあげられる。

置換基(a)で例示した置換脂環式複素環基における置換基(d)としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的には置換基(b)で例示した基、低級アルキル、オキソなどがあげられる。

置換基(A)で例示した置換アダマンチルアミノにおける置換基(e)としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的には低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、ホルミルなどがあげられる。

置換基(A)で例示した置換シクロアルキルにおける置換基(f)としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的には置換基(a)で例示した基、低級アルキル、オキソ、ホルミルなどがあげられる。

置換基(A)で例示した置換アリールオキシおよび置換複素環オキシにおける置換基(g)としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アジド、アミノ、シアノ、カルボキシ、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルホニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、アリール、脂環式複素環基、芳香族複素環基、アリールオキシ、複素環オキシなどがあげられる。

置換基(g)で例示した置換低級アルキルおよび置換低級アルカノイルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的には置換基(b)で例示した基などがあげられる。

置換基(A)、置換基(a)、置換基(b)、置換基(c)、置換基(d)、置換基(e)、置換基(f)、および置換基(g)で例示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルホニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分、シクロアルキル、アリールおよびアリールオキシのアリール部分、脂環式複素環基、芳香族複素環基、ならびにハロゲンは、それぞれ前記の低級アルキル(i)、シクロアルキル

(iv)、アリール(v)、脂環式複素環基(x)、芳香族複素環基(vi)およびハロゲン(xiv)と同義であり、複素環オキシの複素環基部分としては前記脂環式複素環基(x)および芳香族複素環基(vi)で例示した基などがあげられ、ジ低級アルキルアミノカルボニルおよびジ低級アルキルアミノの 2 つの低級アルキル部分それぞれ同一でも異なってもよい。

(xvi) 置換低級アルカノイル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニルおよび置換低級アルコキシにおける置換基(B)としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的には置換基(A)で例示した基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基などがあげられる。

置換基(B)で例示した置換アリールおよび置換芳香族複素環基における置換基(h)としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的には置換基(a)で例示した基、低級アルキルなどがあげられる。

置換基(B)で例示した置換脂環式複素環基における置換基(j)としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的には置換基(a)で例示した基、低級アルキル、オキソ、ホルミルなどがあげられる。

置換基(B)、置換基(h)および置換基(j)で例示した低級アルキル、アリール、脂環式複素環基および芳香族複素環基は、それぞれ前記の低級アルキル(i)、アリール(v)、脂環式複素環基(x)および芳香族複素環基(vi)と同義である。

(xvii) 置換シクロアルキルにおける置換基(C)としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的には置換基(A)で例示した基、低級アルキル、オキソなどがあげられる。

置換基(C)で例示した低級アルキルは前記の低級アルキル(i)と同義である。

(xviii) 置換アリール、置換フェニル、置換アラキル、置換芳香族複素環基、置換単環性芳香族複素環基、置換 5 員環芳香族複素環基、少なくとも 1 つの酸素原子を含む置換 5 員環芳香族複素環基、置換フリル、窒素原子を有し該窒素原子で-COR⁸の-CO-と結合する置換複素環基、置換 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル、置換芳香族複素環アルキルおよび置換芳香族複素環メチルにおける置換基(D)としては、同一または異なって例えば置換数 1~4 の置換基があげられ、具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アジド、アミノ、シアノ、カルボキシ、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルファニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、スルファモイル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノスルホニル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニル、複素環カルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシ、トリ（低級アルキル）シリルなどがあげられる。

置換基(D)で例示した置換低級アルキル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換低級アルカノイル、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイルオキシ、置換低級アルキルアミノ、置換ジ低級アルキルアミノ、置換低級アルキルスルファニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルキルアミノスルホニル、置換ジ低級アルキルアミノスルホニル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルアミノカルボニルおよび置換ジ低級アルキルアミノカルボニルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的には置換基(a)で例示した基などがあげられる。

置換基(D)で例示した置換アリール、置換アリールオキシ、置換芳香族複素環基および置換複素環オキシにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的には置換基(g)で例示した基などがあげられる。

置換基(D)で例示した置換シクロアルキルおよび置換脂環式複素環基における置換基(k)としては、同一または異なって、例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的には置換基(a)で例示した基、低級アルキル、オキソなどがあげられる。

置換基(D)および置換基(k)で例示した低級アルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、ジ低級アルキルアミノスルホニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニルおよびトリ（低級アルキル）シリルの低級アルキル部分、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリールお

よびアリールオキシのアリール部分、脂環式複素環基、芳香族複素環基、ならびにハロゲン、それぞれ前記の低級アルキル(i)、低級アルケニル(ii)、低級アルキニル(iii)、シクロアルキル(iv)、アリール(v)、脂環式複素環基(x)、芳香族複素環基(vi)、およびハロゲン(xiv)と同義であり、複素環カルボニルおよび複素環オキシの複素環基部分としては前記脂環式複素環基(x)および芳香族複素環基(vi)で例示した基などがあげられ、ジ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノカルボニルおよびジ低級アルキルアミノスルホニルの 2 つの低級アルキル部分はそれぞれ同一でも異なってもよく、トリ (低級アルキル) シリルの 3 つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

(xix) 置換脂環式複素環基、少なくとも 1 つの酸素原子を含む置換脂環式複素環基、置換テトラヒドロピラニル、置換脂環式複素環アルキルおよび置換脂環式複素環メチルにおける置換基(E)としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的には置換基(D)で例示した基、オキソなどがあげられる。

化合物(I)の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。化合物(I)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩などがあげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

本発明のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤によって治療および／または予防されるアデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患としては、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS 脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳虚血、注意欠陥多動性障害、睡眠障害、虚血性心疾患、間歇性跛行症、糖尿病、不安障害 (パニック発作およびパニック障害、恐怖症、脅迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、身体障害または物質による不安など)、気分障害 (うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害など)、レストレス・レッグス症候群 (RLS)、薬物依存症 (アルコール

ル依存症など)、摂食障害、てんかん、片頭痛、慢性筋骨格痛などがあげられる。

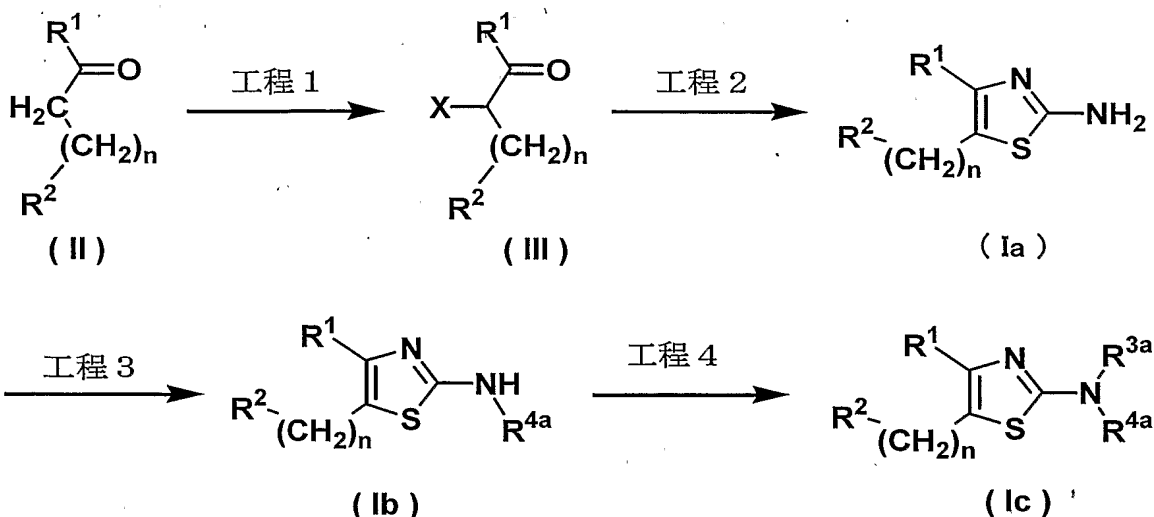
次に化合物(I)の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造法において、定義した基が製造方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および除去方法 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999 年)] などを用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

化合物(I)は、以下の工程に従い製造することができる。

<製造法 1>

化合物(I)のうち、 R^3 および R^4 が水素原子である化合物(Ia)、 R^3 が水素原子であり、 R^4 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは $-COR^{12}$ (式中、 R^{12} は前記と同義である)である化合物(Ib)および R^3 および R^4 が同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは $-COR^{12}$ (式中、 R^{12} は前記と同義である)である化合物(Ic)は、例えば特開平 5-155871 号、特開平 11-193281 号などに記載の方法またはそれらに準じた方法により、それぞれ製造することができる。すなわち、以下の工程に従って製造することができる。



[式中、 R^1 、 R^2 および n はそれぞれ前記と同義であり、 X は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、 R^{3a} および R^{4a} は前記 R^3 および R^4 の定義のうち同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは $-\text{COR}^{12}$ (式中、 R^{12} は前記と同義である) を表す]

工程 1

市販の、あるいは例えば WO03/35639 もしくは特開平 11-193281 号に記載の方法またはそれに準じた方法により得られる化合物(II)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1~200 当量の、好ましくは 1~5 当量のハロゲン化剤と、 -30°C ~ 150°C の間の温度で、好ましくは 0°C ~ 100°C の間の温度で、5 分間~48 時間反応させることにより、化合物(III)を製造することができる。

ハロゲン化剤としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素、 N , N , N , N -テトラ- n -ブチルアンモニウム=トリブロミド、ピリジニウム=トリブロミドなどがあげられる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン (THF)、酢酸エチル、 N , N -ジメチルホルムアミド (DMF)、酢酸、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

工程 2

化合物(Ia)は、化合物(III)を、反応に不活性な溶媒中、1～20 当量のチオ尿素と、 -30°C ～ 150°C の間の温度で、好ましくは室温～ 100°C の間の温度で、5 分間～48 時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばトルエン、ヘキサン、THF、DMF、エタノール、アセトニトリルなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

工程 3

化合物(Ib)は、化合物(III)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、必要に応じ 1～100 当量の塩基の存在下、1～100 当量の R^{4a}X^1 (式中、 R^{4a} は前記と同義であり、 X^1 は前記 X と同義である) と、 -30°C ～ 150°C の間の温度で、5 分間～48 時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA)、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、N, N-ジメチルイミダゾリジノン (DMI)、N-メチルピロリドン (NMP)、スルホランなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン (DBU)、N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウムなどがあげられ、これらを単独でまたは 2 つ以上を組み合わせ用いることができる。

工程 4

化合物(Ic)は、化合物(Ib)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、必要に応じ 1～100 当量の塩基の存在下、1～100 当量の R^{3a}X^2 (式中、 R^{3a} は前記と同義であり、 X^2 は前記 X と同義である) と、 -30°C ～ 150°C の間の温度で、5 分間～48 時間反応させることにより製造することができる。

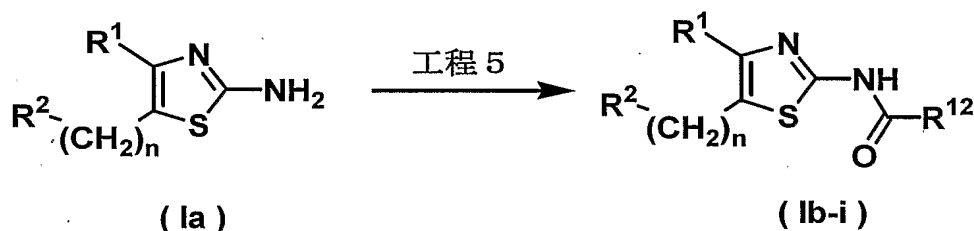
反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、

DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、DMI、NMP、スルホランなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、DBU、DMAP、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウムなどがあげられ、これらを単独でまたは2つ以上を組み合わせ用いることができる。

<製造法2>

化合物(I)のうち、 R^3 が水素原子であり、かつ R^4 が $-\text{COR}^{12}$ （式中、 R^{12} は前記と同義である）である化合物(Ib-i)は、以下の工程に従って製造することもできる。



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^{12} および n はそれぞれ前記と同義である）

工程 5

化合物(Ib-i)は、化合物(Ia)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、必要に応じ1~100当量の塩基の存在下、1~100当量の $(R^{12}\text{CO})_2\text{O}$ （式中、 R^{12} は前記と同義である）または $R^{12}\text{COCl}$ （式中、 R^{12} は前記と同義である）と、 $-30^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、DMI、NMP、スルホランなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、DBU、DMAP、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウ

ム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウムなどがあげられ、これらを単独でまたは2つ以上を組み合わせて用いることができる。

また、別法として、化合物(Ib-i)は、化合物(Ia)を、反応に不活性な溶媒中、1~30当量の縮合剤の存在下、必要に応じ1~30当量の適当な添加剤の存在下、1~50当量の $R^{12}COOH$ （式中、 R^{12} は前記と同義である）と、 $-30^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ の間の温度で、5分間~48時間反応させることによって製造することができる。

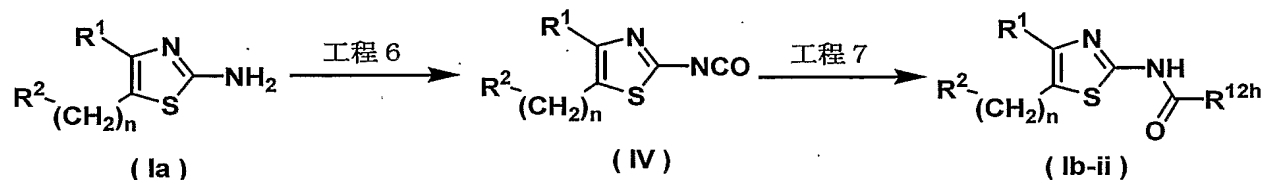
反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、1,2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1,4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、DMI、NMP、スルホラン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド（EDC）、EDC塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩（BOP）、ベンゾトリアゾール-1-イルートリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩（PyBOP）、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）などがあげられる。

添加剤としては、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物、トリエチルアミンなどがあげられ、これらを単独でまたは組み合わせて用いることができる。

<製造法3>

化合物(I)のうち、 R^3 が水素原子であり、 R^4 が $-COR^{12h}$ [式中、 R^{12h} は前記 R^{12} の定義のうち、窒素原子を有し該窒素原子で $-COR^{12}$ の $-CO-$ と結合する置換もしくは非置換の脂環式複素環基、 $-NR^{13}R^{14}$ （式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ前記と同義である）または $-OR^{15}$ （式中、 R^{15} は前記と同義である）を表す]である化合物(Ib-ii)は、以下の工程に従って製造することもできる。



(式中、R¹、R²、R^{12h} および n はそれぞれ前記と同義である)

工程 6

化合物(IV)は、実験化学講座 (第 4 版)、第 20 巻、p.473-483、日本化学会編、丸善 (1992 年) に記載の方法またはそれに準じた方法により、化合物(Ia)より調製できる。

すなわち、化合物(IV)は、化合物(Ia)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、必要に応じ 1~100 当量の塩基の存在下、1~20 当量のホスゲンまたはホスゲン等価体と、-30℃~150℃の間の温度で、5 分間~72 時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、DMI、NMP、スルホラン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。中でも、DMF または DMA が好ましい。

ホスゲン等価体としては、例えばトリホスゲン、1, 1'-ジカルボニルイミダゾール (CDI) などがあげられる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどがあげられる。

工程 7

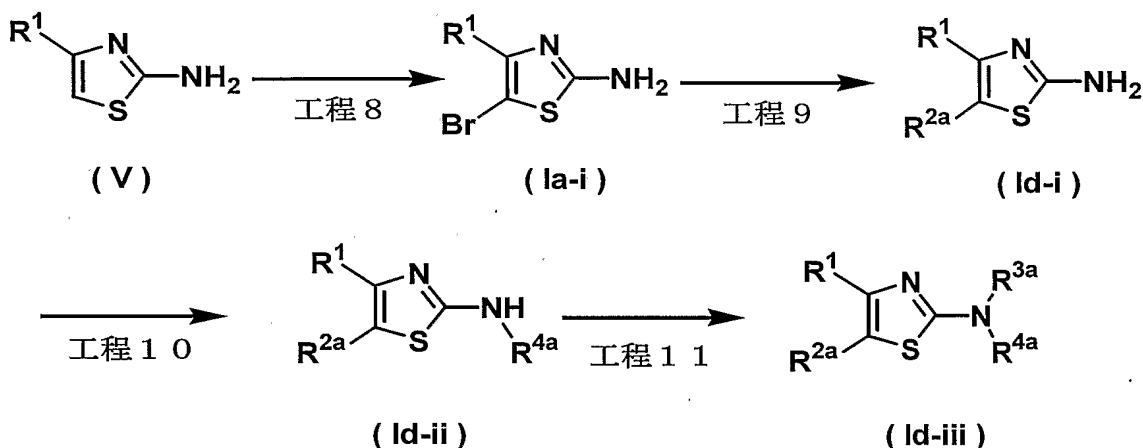
化合物(Ib-ii)は、化合物(IV)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、必要に応じ 1~100 当量の塩基の存在下、1~200 当量の HR^{12h} (式中、R^{12h} は前記と同義である) と、-30℃~150℃の間の温度で、5 分間~72 時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、DMI、NMP、スルホラン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。中でも DMF または DMA が好ましい。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU などがあげられる。

<製造法 4>

化合物(I)のうち、 n が 0 であり、 R^2 が R^{2a} [式中、 R^{2a} は R^2 の定義のうち、窒素原子を有し該窒素原子でチアゾール環と結合する置換もしくは非置換の脂環式複素環基または $-NR^5R^6$ (式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である) を表す] である化合物(Id)は、以下の工程に従って製造することもできる。



(式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} はそれぞれ前記と同義である)

工程 8

化合物(Ia-i)は、市販の、または例えばジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.)、第 72 巻、p.3722 (1953 年) などに記載の方法もしくはそれらに準じた方法により得られる化合物(V)を用い、例えばジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティ (J. Chem. Soc.)、p.114 (1947 年) などに記載の方法またはそれらに準じた方法により製造することができる。

すなわち、化合物(Ia-i)は、化合物(V)を、反応に不活性な溶媒中、1~20 当量の臭素化剤と、 -30°C ~用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間~48 時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

臭素化剤としては、N-ブロモコハク酸イミド、臭素、N, N, N, N-テトラ-

n-ブチルアンモニウムブロミドなどがあげられる。

工程 9

化合物(Id)のうち、 R^3 および R^4 が水素原子である化合物(Id-i)は、化合物(Ia-i)を用い、例えば EP518731 に記載の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

すなわち、化合物(Id-i)は、化合物(Ia-i)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、必要に応じ 1~100 当量の塩基の存在下、1~200 当量の HR^{2a} (式中、 R^{2a} は前記と同義である) と、 $-30^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ の間の温度で、5 分間~72 時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、DMI、NMP、スルホラン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。中でも DMF または DMA が好ましい。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどがあげられる。

工程 10

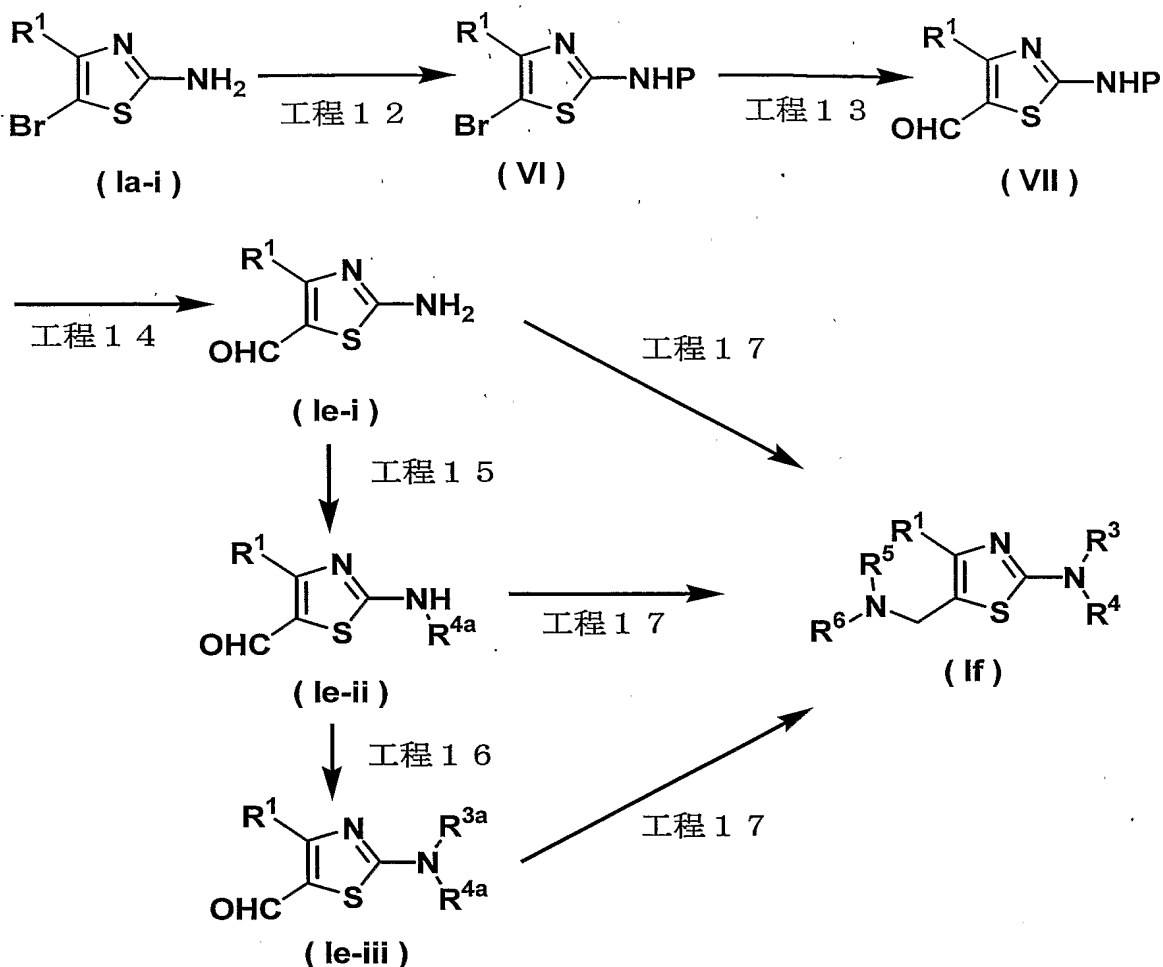
化合物(Id)のうち、 R^3 が水素原子であり、 R^4 が R^{4a} (該 R^{4a} は前記と同義である) である化合物(Id-ii)は、化合物(Id-i)を用い、製造法 1 の工程 3 と同様の方法により製造することができる。

工程 11

化合物(Id)のうち、 R^3 および R^4 がそれぞれ R^{3a} (該 R^{3a} は前記と同義である) および R^{4a} (該 R^{4a} は前記と同義である) である化合物(Id-iii)は、化合物(Id-ii)を用い、製造法 1 の工程 4 と同様の方法により製造することができる。

<製造法 5>

化合物 (I)のうち、 n が 0 であり、 R^2 がホルミルである化合物(Ie)および n が 1 であり、 R^2 が $-NR^5R^6$ (式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である) である化合物(I f)は、以下の工程に従い製造することもできる。



(式中、R¹、R³、R⁴、R^{3a}、R^{4a}、R⁵およびR⁶はそれぞれ前記と同義であり、Pは保護基を表し、該保護基としては、例えば tert-ブトキシカルボニル (Boc 基)、ベンジルオキシカルボニル (Z 基)、ベンジル、アセチル、ベンゾイルなどがあげられる)

工程 1 2

製造法 4 の工程 8 で得られる化合物(Ia-i)を用い、例えばプロテクトィブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981 年) などに記載のアミノ基への保護基の導入方法に準じて、化合物(VI)を製造することができる。

例えば、化合物(VI)のうち、P が Boc 基である化合物(VI-i)は、化合物(Ia-i)を、反応に不活性な溶媒中、必要に応じ 1~30 当量の塩基の存在下、1~30 当量の二炭酸-tert-ブチルと、-30℃~用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間~48 時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えば 1, 2-ジメトキシエタン、DMF、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、NMP、DMI、スルホラン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、DBU、DMAP、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウムなどがあげられ、これらを単独でまたは 2 つ以上を組み合わせ用いることができる。

工程 1 3

化合物(VII)は、化合物(VI)を、反応に不活性な溶媒中、1~20 当量の塩基の存在下、1~100 当量のホルミル化剤と、-78℃~室温の間の温度で、5 分間~48 時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えば THF、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ヘキサンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

ホルミル化剤としては、例えば DMF、N-メチル-N-フェニルホルムアミド、N-メチル-N-(2-ピリジル)ホルムアミド、モルホリノホルムアミドなどがあげられる。中でも DMF が好ましい。

塩基としては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、臭化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、塩化イソプロピルマグネシウムなどがあげられ、これらを単独でまたは 2 つ以上を組み合わせ用いることができる。

工程 1 4

化合物(VII)を用い、例えばプロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981 年) などに記載の保護基の除去方法に準じて、化合物(Ie)のうち、R³お

よび R⁴ が水素原子である化合物(Ie-i)を製造することができる。

例えば、P が Boc 基である場合、化合物(Ie-i)は、化合物(VII)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1 当量～大過剰量の酸で、-30℃～150℃の間の温度で、5 分間～48 時間処理することにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、THF、酢酸エチル、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

酸としては、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸などがあげられる。

工程 1 5

化合物(Ie)のうち、R³ が水素原子であり、R⁴ が R^{4a} (該 R^{4a} は前記と同義である)である化合物(Ie-ii)は、化合物(Ie-i)を用い、製造法 1 の工程 3 と同様の方法により製造することができる。

工程 1 6

化合物(Ie)のうち、R³ が R^{3a} (該 R^{3a} は前記と同義である)であり、R⁴ が R^{4a} (該 R^{4a} は前記と同義である)である化合物(Ie-iii)は、化合物(Ie-ii)を用い、製造法 1 の工程 4 と同様の方法により製造することができる。

工程 1 7

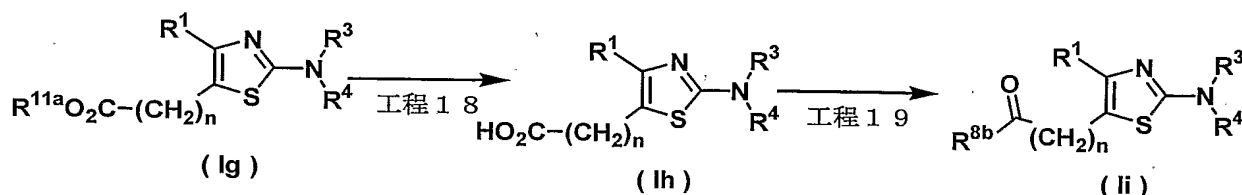
化合物(If)は、化合物(Ie-i)、化合物(Ie-ii)または化合物(Ie-iii)を、反応に不活性な溶媒中、1～50 当量の還元剤の存在下、1～200 当量の HNR⁵R⁶ (式中、R⁵ および R⁶ はそれぞれ前記と同義である)と、-30℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間～48 時間反応させることにより製造することができる。

還元剤としては、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどがあげられる。中でもトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、THF、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、DMF、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

<製造法 6>

化合物(I)のうち、 R^2 が $-\text{COOH}$ である化合物(Ih)および R^2 が $-\text{COR}^{8b}$ [式中、 R^{8b} は前記 R^8 の定義のうち、窒素原子を有し該窒素原子で $-\text{COR}^8$ の $-\text{CO}-$ と結合する置換もしくは非置換の脂環式複素環基または $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である) を表す] である化合物(Ii)は、以下の工程に従い、それぞれ製造することもできる。



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^{8b} および n はそれぞれ前記と同義であり、 R^{11a} は前記 R^{11} の定義のうち低級アルキルまたはベンジルを表す)

工程 18

製造法 1 に記載の方法により得られる化合物(I)のうち、 R^2 が $-\text{COOR}^{11a}$ (式中、 R^{11a} は前記と同義である) である化合物(Ig)を用い、例えばプロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981 年) などに記載の保護基の除去方法に準じて、化合物(Ih)を製造することができる。

例えば、 R^{11a} がメチルまたはエチルである場合、化合物(Ih)は、化合物(Ig)を、水を含む溶媒中、1 当量～大過剰量の塩基で、 0°C ～用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間～48 時間処理することにより製造することができる。

溶媒としては、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン、ジクロロメタン、DMF などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどがあげられる。

また、例えば R^{11a} が tert-ブチルである場合、化合物(Ih)は、化合物(Ig)を、無溶媒または反応に不活性な溶媒中、1 当量～大過剰量の酸で、 -30°C ～ 100°C の間の温度で、5 分間～48 時間処理することにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン、酢酸エチル、ジクロロメタン、DMF、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

酸としては、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸などがあげられる。

工程 19

化合物(Ii)は、化合物(Ih)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1~30 当量の適当な縮合剤の存在下、必要に応じ 1~30 当量の適当な添加剤の存在下、1~100 当量の HR^{8b} (式中、R^{8b} は前記と同義である) と、-30℃~100℃の間の温度で、5 分間~72 時間反応させることにより製造することができる。

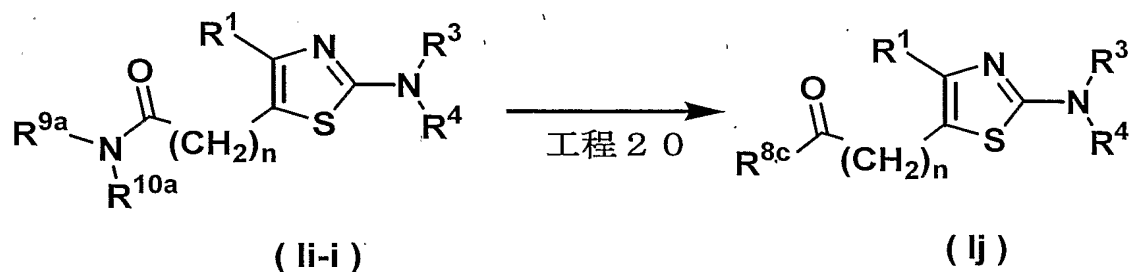
反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、DMI、NMP、スルホラン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

縮合剤としては、例えば DCC、ジイソプロピルカルボジイミド、EDC、EDC 塩酸塩、BOP、PyBOP、DPPA などがあげられる。

添加剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、トリエチルアミンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

<製造法 7>

化合物(I)のうち、R² が-COR^{8c} (式中、R^{8c} は前記 R⁸ の定義のうち置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表す) である化合物(Ij)は、以下の工程に従い製造することもできる。



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^{8c} および n はそれぞれ前記と同義であり、 R^{9a} は前記と同義の低級アルコキシを表し、 R^{10a} は前記と同義の低級アルキルを表す)

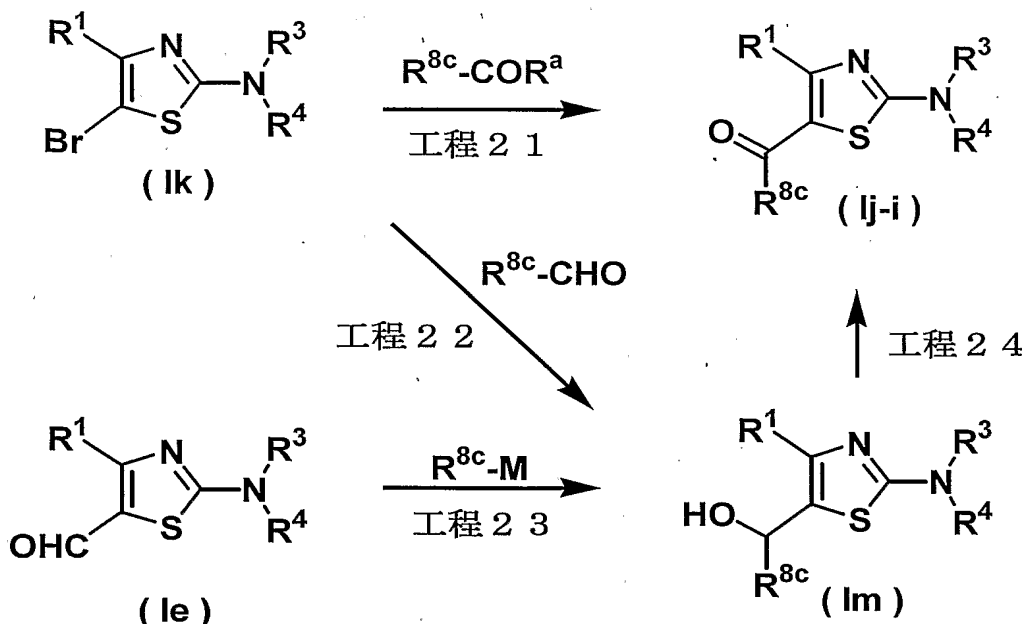
工程 20

化合物(Ij)は、製造法6で得られる化合物(Ii-i)を、反応に不活性な溶媒中、1~50当量の R^{8c}M (式中、 R^{8c} は前記と同義であり、 M は MgCl 、 MgBr 、 MgI 、 Li 、 ZnCH_3 、 ZnCH_2CH_3 、 $\text{Ti}(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_3$ などの金属基を表す) と、 -78°C ~用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

<製造法8>

化合物(I)のうち、 n が0であり、 R^2 が $-\text{COR}^{8c}$ (式中、 R^{8c} は前記と同義である定義のうち) である化合物(Ij-i)は、以下の工程に従い製造することもできる。



[式中、R¹、R³、R⁴、R^{8c}および M はそれぞれ前記と同義であり、R^aは前記と同義の低級アルコキシまたは-NR^{b1}R^{b2} (式中、R^{b1} および R^{b2} は同一または異なって前記と同義の低級アルキルまたは前記と同義の低級アルコキシを表す) を表す]

工程 2 1

化合物(Ij-i)は、化合物(Ik)を、反応に不活性な溶媒中、1~20 当量の塩基の存在下、1~100 当量の R^{8c}-COR^a と、-78℃~室温の間の温度で、5 分間~48 時間反応させることにより製造することができる。

原料として使用する化合物(Ik)としては、製造法 4 の工程 8 で得られる化合物(Ia-i)、または該化合物(Ia-i)から製造法 1 の工程 3 もしくは製造法 1 の工程 3 および工程 4 と同様の方法により得られる化合物を用いることができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えば THF、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ヘキサンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

塩基としては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、臭化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、塩化イソプロピルマグネシウムなどがあげられ、これらを単独でまたは2つ以上を組み合わせ用いることができる。

工程 2 2

化合物(Im)は、化合物(Ik)を、反応に不活性な溶媒中、1～20 当量の塩基の存在下、1～100 当量の $R^{8a}CHO$ と、 $-78^{\circ}C$ ～室温の間の温度で、5 分間～48 時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えば THF、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ヘキサンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

塩基としては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、臭化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、塩化イソプロピルマグネシウムなどがあげられ、これらを単独でまたは2つ以上を組み合わせて用いることができる。などとも混合して用いることができる。

工程 2 3

化合物(Im)は、製造法 5 で得られる化合物(Ie)を、反応に不活性な溶媒中、1～50 当量の $R^{8c}M$ (式中、 R^{8c} および M はそれぞれ前記と同義である) と、 $-78^{\circ}C$ ～用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間～48 時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、トルエンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

工程 2 4

化合物(Ij-i)は、化合物(Im)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1～100 当量の酸化剤で、 $-78^{\circ}C$ ～溶媒の沸点の間の温度で、5 分間～48 時間処理することにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、DMI、NMP、スルホラン、水などがあげられ、これらを単独または混合して用いることができる。

酸化剤としては、例えばクロム酸、クロクロム酸ピリジニウム (PCC)、ニクロム酸ピリジニウム (PDC)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 一塩化オキサリル、DMSO-ジシクロヘキシルイミド (DCC)、テトラプロピルアンモニウム過ルテニウム酸塩 (TPAP)、Dess-Martin 試薬 (DMP: 1, 1; 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードオキサール-3 (1H)-オン、実験化学講座第5版、第15巻、p.27、日本化学会編、丸善 (2003年))、2-ヨードキシル安息香酸 (IBX)、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジーン-N-オキシド (TEMPO)、二酸化マンガンなどがあげられる。

化合物(I)における R^1 、 R^2 、 R^3 または R^4 に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック (Larock) 著 (1989年) などに記載の方法] またはそれらに準じた方法により行うこともできる。

また、上記の方法を適宜組み合わせることで、所望の位置に所望の官能基を有する化合物(I)を得ることができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

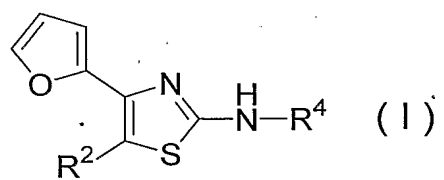
化合物(I)の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体、互変異性体などの立体異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物が、本発明のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤などに使用することができるか、または本発明に包含される。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

また、化合物(I)およびそれらの薬理的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤などに使用することができるか、本発明に包含される。

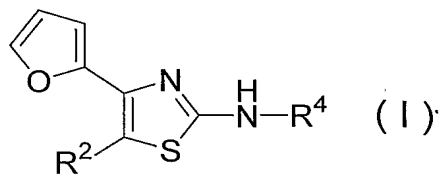
本発明によって得られる化合物(I)の具体例を第1表～第8表に示す。ただし、本発明に使用される、または本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

第 1 表



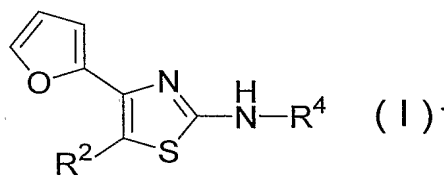
化合物番号	R ²	R ⁴
j	Br	

第2表



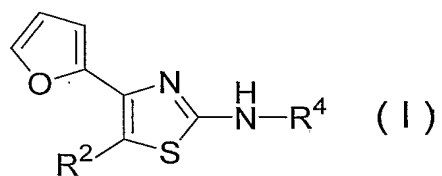
化合物番号	R ²	R ⁴
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		

第2表続き



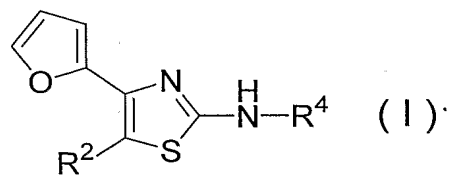
化合物番号	R ²	R ⁴
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		

第2表続き



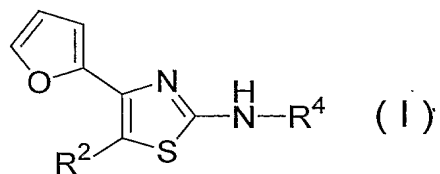
化合物番号	R ²	R ⁴
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		

第2表続き



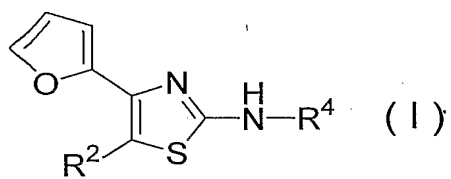
化合物番号	R ²	R ⁴
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		

第2表続き



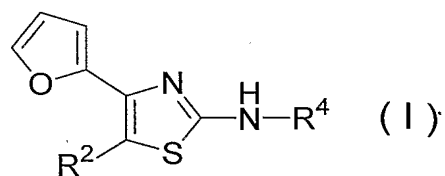
化合物番号	R ²	R ⁴
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		

第2表続き



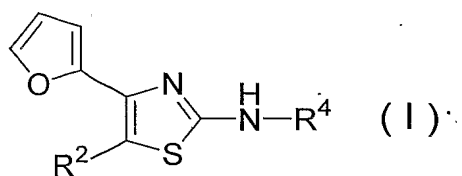
化合物番号	R ²	R ⁴
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		
72		
73		
74		

第2表続き



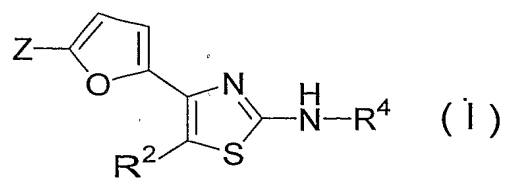
化合物番号	R ²	R ⁴
75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		
82		
83		
84		
85		
86		

第2表続き



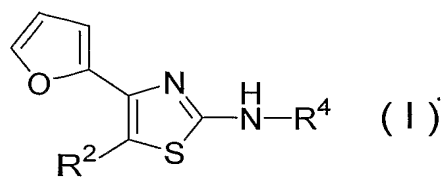
化合物番号	R ²	R ⁴
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		
95		
96		
97		
98		
99		

第3表



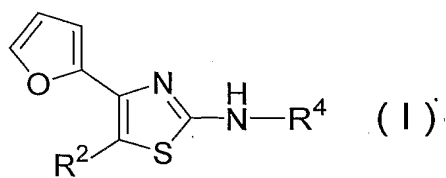
化合物番号	R ²	R ⁴	Z
100			-Br

第4表



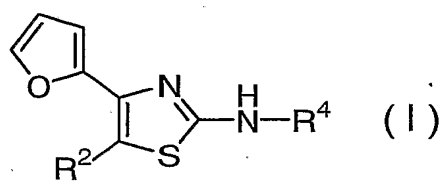
化合物番号	R ²	R ⁴
101		
102		
103		
104		
105		
106		
107		
108		
109		

第4表続き



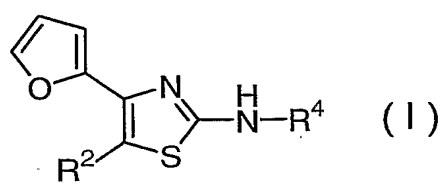
化合物番号	R ²	R ⁴
110		
111		
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		
119		

第5表



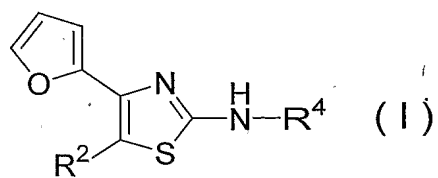
化合物番号	R ²	R ⁴
120		
121		
122		
123		
124		
125		
126		
127		
128		

第 5 表 続き



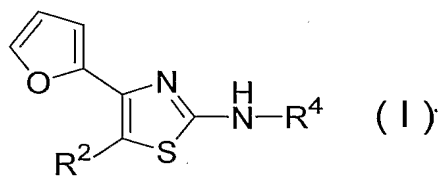
化合物番号	R ²	R ⁴
129		
130		
131		

第5表続き



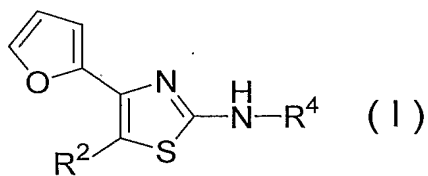
化合物番号	R ²	R ⁴
132		
133		
134		
135		
136		-H
137		
138		
139		
140		

第5表続き



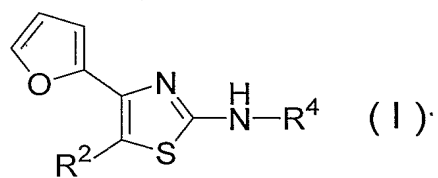
化合物番号	R ²	R ⁴
141		
142		
143		
144		
145		
146		
147		

第5表続き



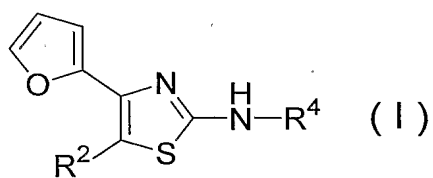
化合物番号	R ²	R ⁴
148		
149		
150		
151		
152		
153		
154		
155		-H
156		

第5表続き



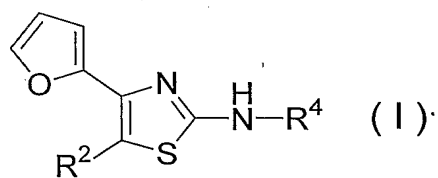
化合物番号	R ²	R ⁴
157		
158		-H
159		
160		
161		
162		-H
163		
164		
165		

第5表続き



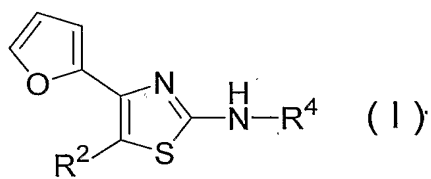
化合物番号	R ²	R ⁴
166		
167		-H
168		
169		
170		
171		
172		-H
173		
174		

第5表続き



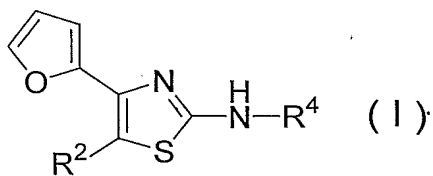
化合物番号	R ²	R ⁴
175		
176		
177		-H
178		
179		
180		-H
181		
182		
183		-H

第5表続き



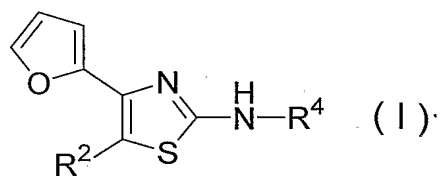
化合物番号	R ²	R ⁴
184		
185		
186		-H
187		
188		
189		
190		
191		
192		
193		

第 5. 表 続 き



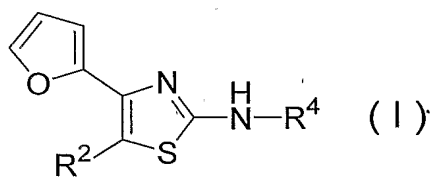
化合物番号	R ²	R ⁴
194		
195		
196		
197		
198		
199		
200		
201		
202		
203		

第 5 表 続き



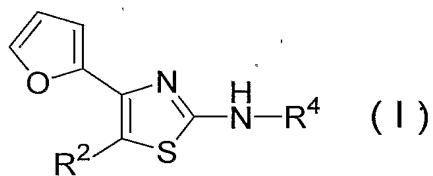
化合物番号	R ²	R ⁴
204		
205		
206		
207		
208		
209		
210		
211		

第5表続き



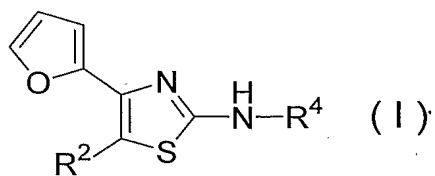
化合物番号	R ²	R ⁴
212		
213		
214		
215		
216		
217		
218		

第5表続き



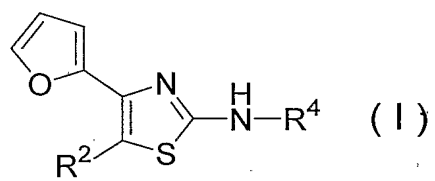
化合物番号	R ²	R ⁴
219		
220		
221		
222		
223		
224		
225		
226		
227		

第5表続き



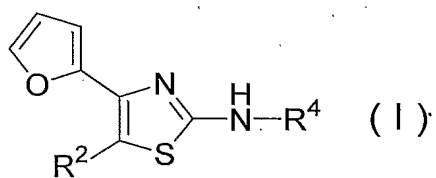
化合物番号	R ²	R ⁴
228		
229		
230		
231		
232		
233		
234		
235		
236		

第5表続き



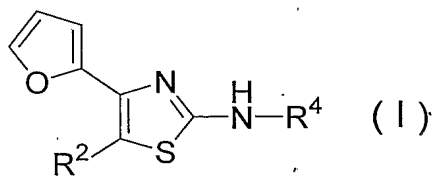
化合物番号	R ²	R ⁴
237		
238		
239		
240		
241		
242		
243		
244		
245		

第5表続き



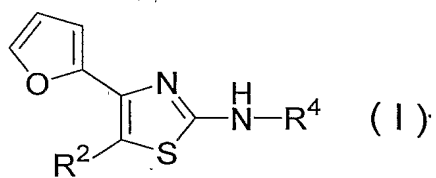
化合物番号	R ²	R ⁴
246		
247		
248		
249		
250		
251		
252		
253		
254		

第5表続き



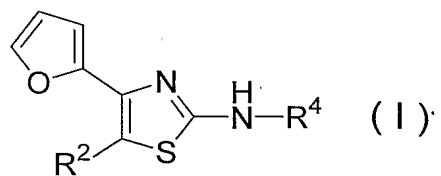
化合物番号	R ²	R ⁴
255		
256		
257		
258		
259		
260		
261		
262		
263		
264		

第5表続き



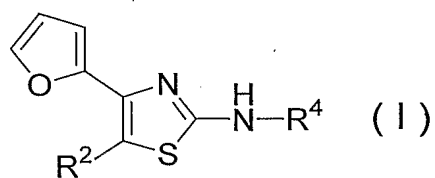
化合物番号	R ²	R ⁴
265		
266		
267		
268		
269		
270		
271		
272		
273		

第5表続き



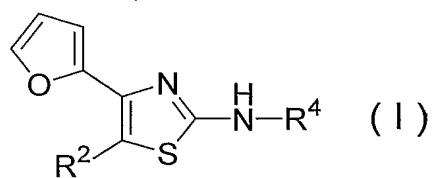
化合物番号	R ²	R ⁴
274		
275		
276		
277		
278		
279		
280		
281		
282		

第5表続き



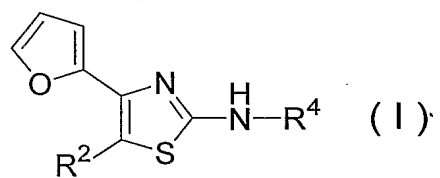
化合物番号	R ²	R ⁴
283		
284		
285		
286		-H
287		
288		
289		
290		
291		

第 5 表 続き



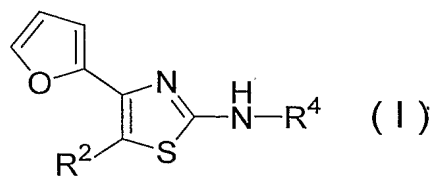
化合物番号	R ²	R ⁴
292		
293		
294		
295		
296		
297		
298		-H
299		
300		

第5表続き



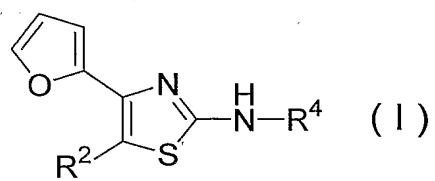
化合物番号	R ²	R ⁴
301		
302		
303		-H
304		
305		
306		
307		
308		
309		-H
310		

第5表続き



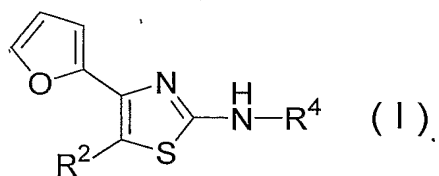
化合物番号	R ²	R ⁴
311		
312		-H
313		
314		
315		
316		
317		
318		-H
319		
320		

第5表続き



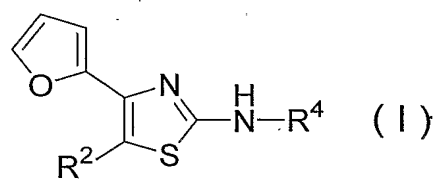
化合物番号	R ²	R ⁴
321		-H
322		
323		
324		
325		
326		
327		
328		-H
329		
330		

第5表続き



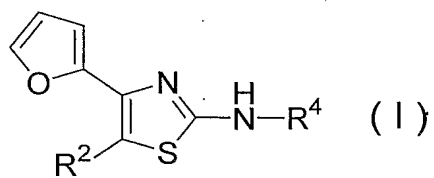
化合物番号	R ²	R ⁴
331		-H
332		
333		
334		
335		-H
336		
337		
338		-H

第 5.表続き



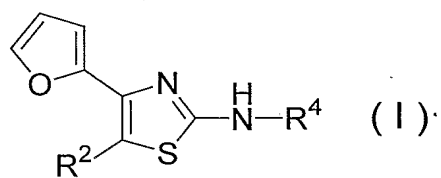
化合物番号	R ²	R ⁴
339		
340		
341		-H
342		
343		
344		
345		-H
346		
347		
348		

第 5.表続き



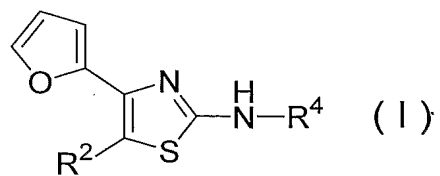
化合物番号	R ²	R ⁴
349		
350		
351		
352		
353		
354		
355		
356		
357		
358		-H

第5表続き



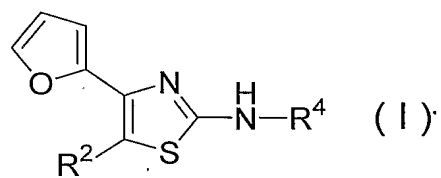
化合物番号	R ¹	R ²
359		-H
360		
361		-H
362		
363		-H
364		
365		-H
366		-H
367		

第5表続き



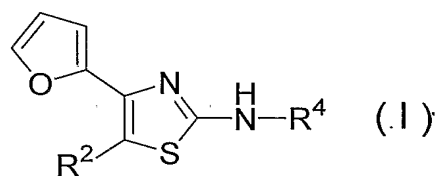
化合物番号	R ²	R ⁴
368		-H
369		
370		-H
371		
372		
373		-H
374		
375		
376		

第5表続き



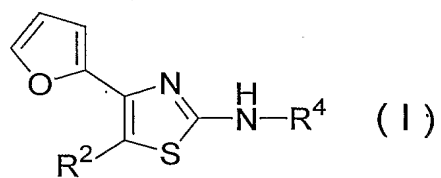
化合物番号	R ²	R ⁴
377		
378		
379		-H
380		
381		
382		
383		
384		-H
385		

第5表続き



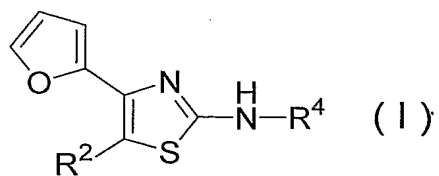
化合物番号	R ²	R ⁴
386		
387		
388		
389		
390		
391		
392		-H
393		
394		

第5表続き



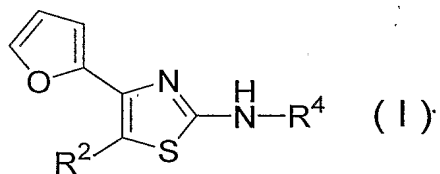
化合物番号	R ²	R ⁴
395		
396		
397		-H
398		
399		-H
400		
401		
402		

第 5 表 続き



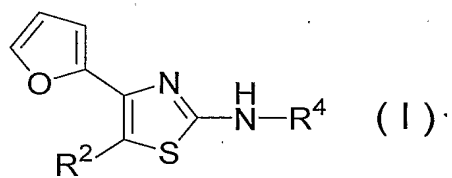
化合物番号	R ²	R ⁴
403	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_3$	-H
404	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_3$	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{Cl})$
405	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_3$	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$
406	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2\text{CH}_3$	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{C}(\text{CH}_3)_3$
407	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
408	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH} = \text{CH}_2$	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{C}(\text{CH}_3)_3$
409	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_3$	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{C}(\text{CH}_3)_3$
410	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_3$	-H
411	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2\text{CH}_3$	$\bullet - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{C}(\text{CH}_3)_3$

第5表続き



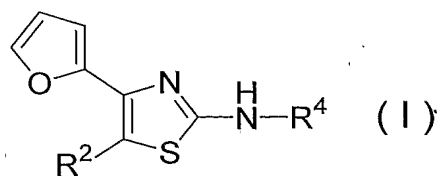
化合物番号	R ²	R ⁴
412		-H
413		
414		
415		
416		-H
417		
418		
419		-H
420		

第5表続き



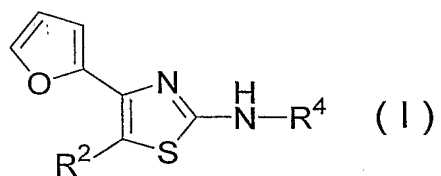
化合物番号	R ²	R ⁴
421		
422		
423		-H
424		
425		
426		
427		
428		

第5表続き



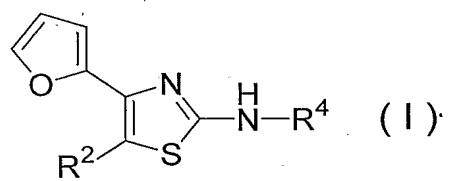
化合物番号	R ²	R ⁴
429		
430		-H
431		
432		
433		-H
434		
435		
436		
437		

第5表続き



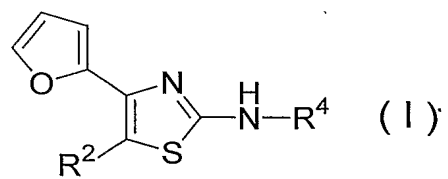
化合物番号	R ²	R ⁴
438		-H
439		
440		
441		-H
442		
443		
444		-H
445		
446		-H

第5表続き



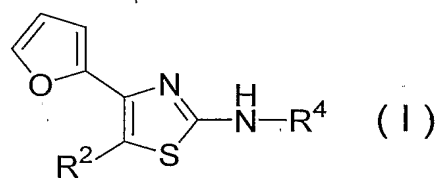
化合物番号	R ²	R ⁴
447		-H
448		
449		
450		
451		
452		
453		
454		-H
455		

第5表続き



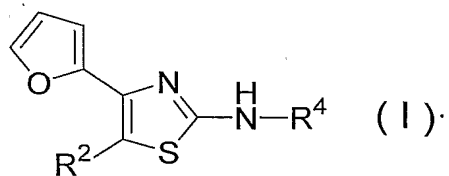
化合物番号	R ²	R ⁴
456		
457		
458		
459		
460		
461		
462		
463		
464		

第5表続き



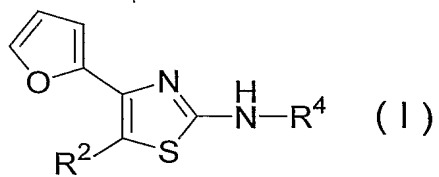
化合物番号	R ²	R ⁴
465		
466		
467		
468		
469		
470		
471		
472		
473		

第5表続き



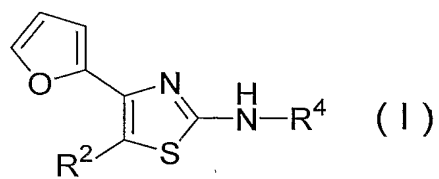
化合物番号	R ²	R ⁴
474		
475		
476		
477		
478		
479		
480		
481		

第5表続き



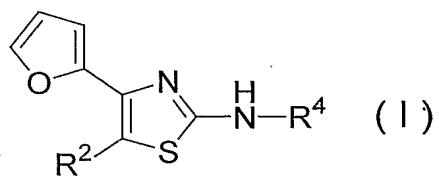
化合物番号	R ²	R ⁴
482		
483		
484		
485		
486		
487		
488		
489		

第5表続き



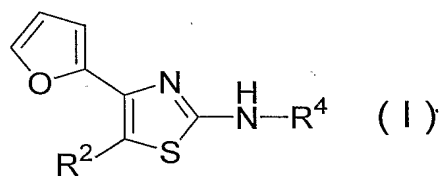
化合物番号	R ²	R ⁴
490		
491		
492		
493		
494		
495		
496		
497		

第5表続き



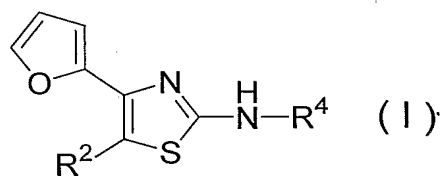
化合物番号	R ²	R ⁴
498		
499		
500		
501		
502		
503		
504		

第 5 表 続き



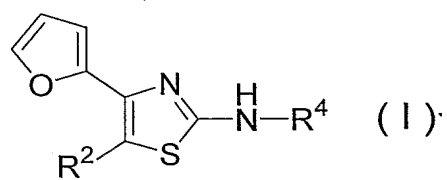
化合物番号	R ²	R ⁴
505		
506		
507		
508		
509		
510		
511		
512		

第5表続き



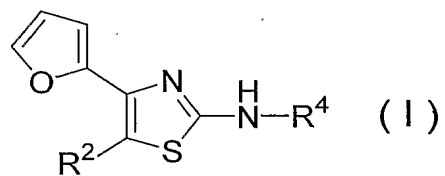
化合物番号	R ²	R ⁴
513		
514		
515		
516		
517		
518		
519		
520		
521		

第5表続き



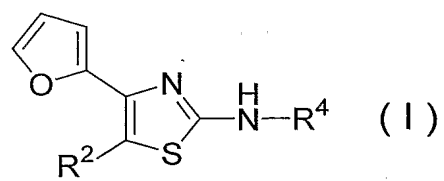
化合物番号	R ²	R ⁴
522		
523		
524		
525		
526		
527		
528		
529		

第5表続き



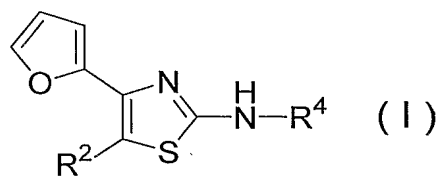
化合物番号	R ²	R ⁴
530		
531		
532		
533		
534		
535		
536		
537		
538		
539		

第5表続き



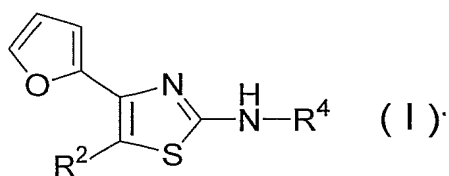
化合物番号	R ²	R ⁴
540		
541		
542		
543		
544		
545		
546		
547		

第5表続き



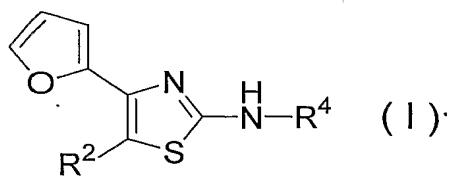
化合物番号	R ²	R ⁴
548		
549		
550		
551		
552		
553		
554		
555		
556		

第5表続き



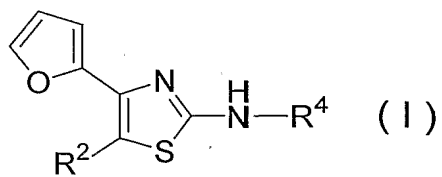
化合物番号	R ²	R ⁴
557		
558		
559		
560		
561		
562		
563		
564		
565		
566		

第5表続き



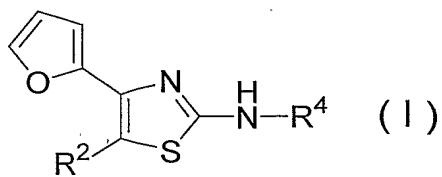
化合物番号	R ²	R ⁴
567		
568		
569		
570		
571		
572		
573		
574		

第5表続き



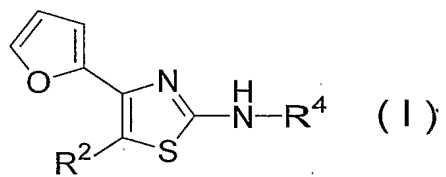
化合物番号	R ²	R ⁴
575		
576		
577		
578		
579		
580		
581		
582		

第5表続き



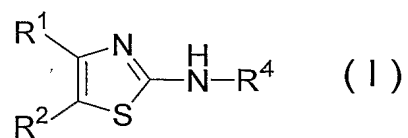
化合物番号	R ²	R ⁴
583		-H
584		
585		-H
586		
587		
588		-H
589		
590		
591		

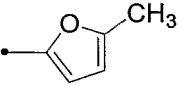
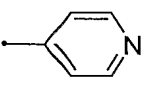
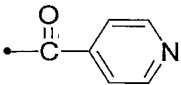
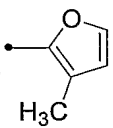
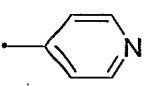
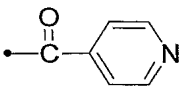
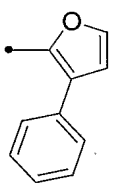
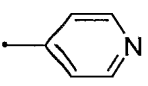
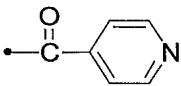
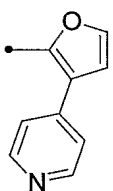
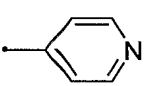
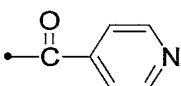
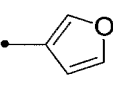
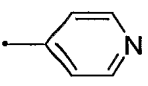
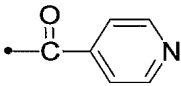
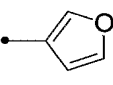
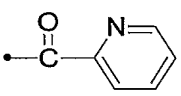
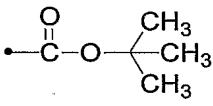
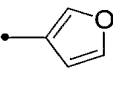
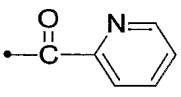
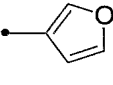
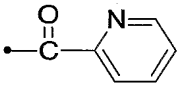
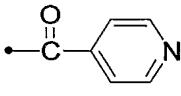
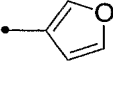
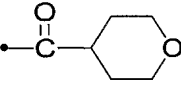
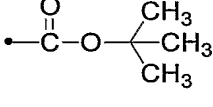
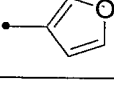
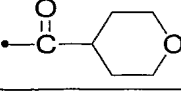
第5表続き



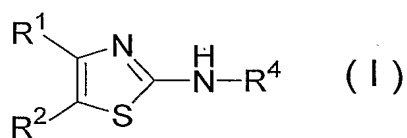
化合物番号	R ²	R ⁴
592		-H
593		
594		-H
595		
596		
597		-H
598		
599		
600		-H

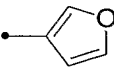
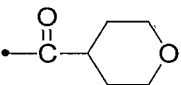
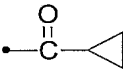
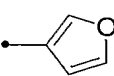
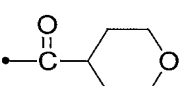
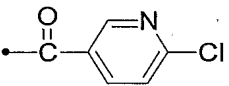
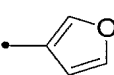
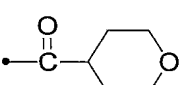
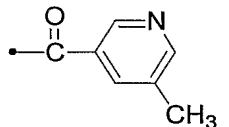
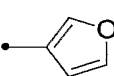
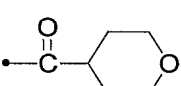
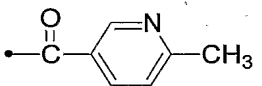
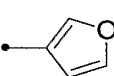
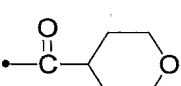
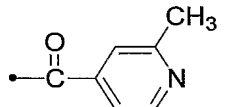
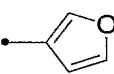
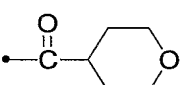
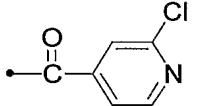
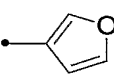
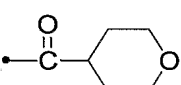
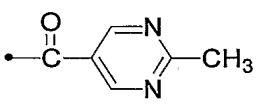
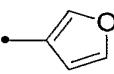
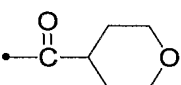
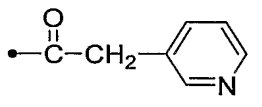
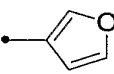
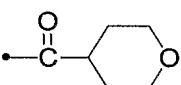
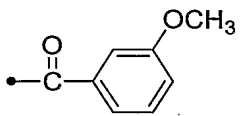
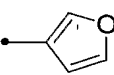
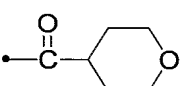
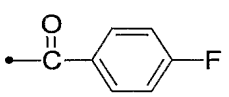
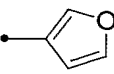
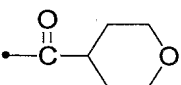
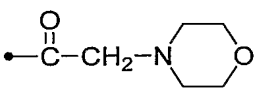
第6表



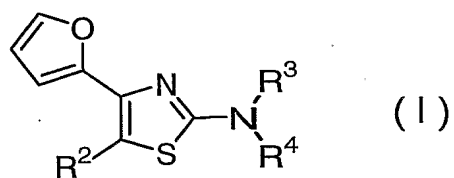
化合物番号	R ¹	R ²	R ⁴
601			
602			
603			
604			
605			
606			
607			-H
608			
609			
610			-H

第6表続き



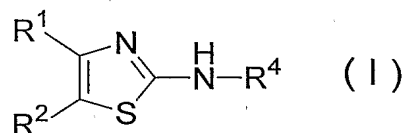
化合物番号	R ¹	R ²	R ⁴
611			
612			
613			
614			
615			
616			
617			
618			
619			
620			
621			

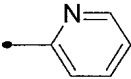
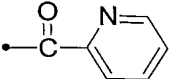
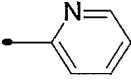
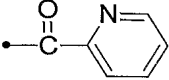
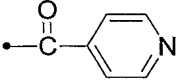
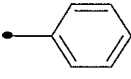
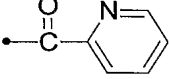
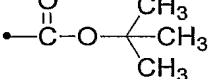
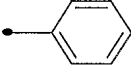
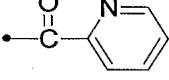
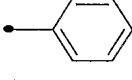
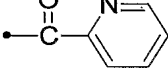
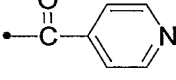
第7表



化合物番号	R ²	R ³	R ⁴
622			
623			
624			
625			
626			
627			
628			
629			

第 8 表



化合物番号	R ¹	R ²	R ⁴
630			-H
631			
632			
633			-H
634			

次に、代表的な化合物(I)の薬理活性について試験例で説明する。

試験例 1 アデノシン受容体結合作用 (アデノシン A_{2A} 受容体結合試験)

試験は Bruns らの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology)、第 29 巻、p.331 (1986 年)] に準じて行った。

ラット (SD ラット、日本 SLC) 線条体を、氷冷した 50mL の 50mmol/L トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン・塩酸塩 (TrisHCl) 緩衝液 (pH 7.7) 中で、ポリトロンホモジナイザー (Kinematica 社製) で懸濁した。懸濁液を遠心分離し (48,000 xg、20 分間)、得られた沈殿物に再び同量の 50mmol/L TrisHCl 緩衝液を加えて再懸濁し、同様の条件で遠心分離を行った。得られた最終沈殿物に、5mg (湿重量) /mL の組織濃度になるように 50mmol/L TrisHCl 緩衝液 [10mmol/L 塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ 0.02 ユニット/mg 組織 (Sigma 社製) を含む] を加えて懸濁した。

上記の精製した細胞懸濁液 100μL に、トリチウムで標識した CGS-21680 [³H-2-[p-(2-カルボキシエチル) フェネチルアミノ]-5'-(N-エチルカルボキサミド) アデノシン: 40 キューリー/mmol; ニュー・イングランド・ニュークリア (New England Nuclear) 社製 [ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・

アンド・エクスペリメンタル・セラピューティックス (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、第 251 巻、p.888 (1989 年)]} 80 μ L (最終濃度 6.0mmol/L) および試験化合物溶液 (10⁻⁷mol/L、試験化合物の DMSO 溶液を TrisHCl 緩衝液で希釈) 20 μ L を加えた。その混合液を 25℃で 120 分間静した後、ガラス繊維濾紙 (GF/C ; Whatman 社製) 上で急速吸引ろ過し、直ちに氷令した 50mmol/L TrisHCl 緩衝液 200 μ L で 3 回洗浄した。ガラス繊維濾紙をバイアルびんに移し、マイクロシンチ (パーキンエルマー社製) を加え、放射エネルギーをトップカウント (パーキンエルマー社製) で測定した。

試験化合物のアデノシン A_{2A} 受容体結合 (³H-CGS21680 結合) に対する阻害率は次式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}} \right) \times 100$$

なお、全結合量とは、試験化合物非存在下での ³H-CGS21680 結合放射エネルギーである。非特異的結合量とは、100 μ mol/L シクロペンチルアデノシン (CPA ; Sigma 社製) 存在下での ³H-CGS21680 結合放射エネルギーである。薬物存在下での結合量とは、10⁻⁷mol/L の試験化合物存在下での ³H-CGS21680 結合放射エネルギーである。

結果を第 9 表に示す。

第9表

化合物番号	ラットアデノシン A _{2A} 受容体結合阻害率 (%) (10 ⁻⁷ mol/L)	化合物番号	ラットアデノシン A _{2A} 受容体結合阻害率 (%) (10 ⁻⁷ mol/L)
1	90	187	86
4	95	191	98
5	100	206	95
8	100	228	84
9	100	234	100
11	100	249	85
19	90	348	100
23	85	431	98
24	88	455	100
41	92	456	94
46	95	462	99
87	100	468	93
94	100	502	90
99	98	504	100
131	99	511	88
149	91	515	95
170	87	558	92

第9表より、化合物(I)はアデノシン A_{2A} 受容体に対し強力な拮抗作用を有することが示され、化合物(I)を有効成分とする薬剤はアデノシン A_{2A} 受容体が関与する各種疾患[例えばパーキンソン病、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS 脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳虚血、注意欠陥多動性障害、睡眠障害、間歇性跛行症、糖尿病、不安障害(パニック発作およびパニック障害、恐怖症、脅迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、身体障害または物質による不安など)、気分障害(うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害など)、レストレス・レッグス症候群(RLS)、薬物依存症(アルコール依存症など)、摂食障害、てんかん、片頭痛、慢性筋骨格痛などの中枢神経疾患、心筋梗塞、脳梗塞などの虚血性心疾患など]に有効であることが示唆された。

試験例2 パーキンソン病モデル[1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (MPTP) 処置コモンマーモセット]における作用

パーキンソン病は黒質-線条体系ドパミン神経の変性・脱落に基づく疾患である。霊長類においてはドパミン神経毒である MPTP で処置すると選択的な黒質-線条体系ドパミン神経の変性・脱落が起こり、無動・筋固縮などの症状が引き起こされる。この MPTP で処置した霊長類はパーキンソン病のモデルとして知られている[プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユー・エス・エー (Proceedings of the National Academy of Science USA)、第80巻、p.4546 (1983年)]。また、コモンマーモセットは真猿類に属し、他の真猿類と同様に MPTP によりパーキンソン病症状を示すことが知られている[ニューロサイエンス・レター (Nuroscience Letter)、第57巻、p.37 (1985年)]。

2～3歳令の雌雄コモンマーモセット(体重300～375g、日本クレア)を1群4匹用いて実験を行った。MPTP(RBI社製)を注射用生理食塩水(大塚製薬社製)に溶解し、2.0mg/kgを1日1回、5日間コモンマーモセットの皮下に投与した。投与後6週間以上経過し、慢性的なパーキンソン病症状を示すに至った動物を試験に用いた。試験化合物は0.3%Tween80、10%ショ糖水溶液の懸濁液として用いた。被験動物は試験化合物投与の1時間前に観察用ケージ(自発運動量測定装置付き)に入れ環境に慣らしておいた。試験化合物投与前の運動不全を得点付け、試験化合物(化合物1)を10mg/kgで経口投与後の運動不全得点と比較した。パーキンソン病症状は30分毎8時間、1方向性透視窓から観察し運動不全を得点付けた。自発運動量はコンピュータ制御された自動測定装置を用い30分毎に12時間まで測定した。パーキンソン病症状は下記に示す観察項目について、それぞれの判断基準に基づき判定し合計した

点数をその個体の得点とした。

以下の第 10 表に観察項目とスコアの関係を示す。

第 10 表

観察項目	スコア	0	1	2	3	4
注意		正常	減少	睡眠傾向		
観察行動		あり	減少	なし		
瞬き行動		正常	異常			
体勢		正常	体幹、尾、手足 の異常 (各 1 点)			全て異常
平衡性		正常	不対称	静止不能	落下	
反応性		正常	減少	緩慢	なし	
発声		正常	減少	なし		
合計	0～17 点					

結果の判定は 1 群 4 匹のパーキンソン病症状の得点の平均を化合物 1 投与前後で比較し行った [有意差検定：ウィルコクソンの順位和検定 (Wilcoxon Rank Sum test)]。

その結果、化合物 1 は上記試験において、パーキンソン病症状を緩和することが示され、化合物(I)はパーキンソン病の治療および／または予防に有効であることが示唆された。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される 1

種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがあげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤および希釈剤、防腐剤、フレーバー類などから選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人1人あたり、1回につき0.01~1000mg、好ましくは0.05~500mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、通常成人1人当たり0.001~1000mg、好ましくは0.01~300mgを1日1回ないし数回投与するか、または1日1~24時間の範囲で静脈内に持続投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例、参考例および製剤例により、本発明を詳細に説明する。

実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR) は 270MHz または 300MHz で測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、br とは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

[実施例 1]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1)

参考例 1 で得られる化合物 a (1.70 g, 7.00 mmol) を DMA (14 mL) に溶解し、イソニコチノイル=クロリド塩酸塩 (2.49 g, 14.0 mmol) およびトリエチルアミン (1.95 mL, 14.0 mmol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、析出した固体を濾取した。得られた固体を水およびエタノールで順次洗浄することにより、標記化合物 1 (2.19 g, 90%) を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.61 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz, 2H), 8.63 (dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.

[実施例 2]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]アセトアミド (化合物 2)

参考例 1 で得られる化合物 a (729 mg, 3.00 mmol) を DMA (15 mL) に溶解し、塩化アセチル (0.43 mL, 6.00 mmol) を加えて、80°C で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、析出した固体を濾取することにより、標記化合物 2 (620 mg, 72%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.20 (s, 3H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz, 2H), 7.62 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz, 2H), 12.50 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286.

[実施例 3]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]メトキシアセトアミド (化合物 3)

参考例 1 で得られる化合物 a (300 mg, 1.23 mmol) を DMF (17 mL) に溶解し、メトキシ酢酸 (0.19 mL, 2.46 mmol)、EDC 塩酸塩 (472 mg, 2.46 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (377 mg, 2.46 mmol) を加えて、50°C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて、析出した固体を濾取することにより、標記化合物 3 (142 mg, 36%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.34 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.61

(d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 12.5 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 315.

[実施例 4]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-ピリジル) チアゾール-2-イル] シクロヘキサンカルボキサミド (化合物 4)

実施例 1 と同様にして、イソニコチノイル=クロリド塩酸塩の代わりにシクロヘキサンカルボニル=クロリド (0.22 mL, 0.82 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (200 mg, 0.82 mmol) から標記化合物 4 (261 mg, 90%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.24-1.86 (10H, m), 2.50-2.56 (m, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 12.4 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 354.

[実施例 5]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-ピリジル) チアゾール-2-イル] ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 5)

実施例 3 と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにニコチン酸 (303 mg, 2.46 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (300 mg, 1.23 mmol) から標記化合物 5 (230 mg, 54%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.61 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.67-7.68 (m, 1H), 8.44-8.48 (m, 1H), 8.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.81-8.83 (m, 1H), 9.24-9.25 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 349.

[実施例 6]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-ピリジル) チアゾール-2-イル] ピリジン-2-カルボキサミド (化合物 6)

実施例 3 と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにピコリン酸 (303 mg, 2.46 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (300 mg, 1.23 mmol) から標記化合物 6 (154 mg, 36%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.61 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.7, 4.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 8.09-8.21 (m, 2H), 8.63 (dd, $J = 1.7, 4.4$ Hz, 2H), 8.78-8.80 (m, 1H), 12.4 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 349.

[実施例 7]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-ピリジル) チアゾール-2-イル] ピラジン

ー 2 ーカルボキサミド (化合物 7)

実施例 3 と同様に、メトキシ酢酸の代わりにピラジンー 2 ーカルボン酸 (305 mg, 2.46 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (300 mg, 1.23 mmol) から標記化合物 7 (182 mg, 42%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.83-8.84 (m, 1H), 8.94-8.95 (m, 1H), 9.30-9.31 (m, 1H), 12.85 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.

[実施例 8]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-ピリジル) チアゾール-2-イル] フラン-2-カルボキサミド (化合物 8)

実施例 3 と同様に、メトキシ酢酸の代わりにフラン-2-カルボン酸 (276 mg, 2.46 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (300 mg, 1.23 mmol) から標記化合物 8 (126 mg, 30%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.60 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 13.02 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.

[実施例 9]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-ピリジル) チアゾール-2-イル] フラン-3-カルボキサミド (化合物 9)

実施例 3 と同様に、メトキシ酢酸の代わりにフラン-3-カルボン酸 (276 mg, 2.46 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (300 mg, 1.23 mmol) から標記化合物 9 (47.9 mg, 12%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.59 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.12-7.13 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85-7.86 (m, 1H), 8.30-8.62 (m, 3H), 12.84 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.

[実施例 10]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-ピリジル) チアゾール-2-イル] -1-オキソピラジン-3-カルボキサミド (化合物 10)

実施例 3 と同様に、メトキシ酢酸の代わりにニコチン酸=N-オキシド (342 mg, 2.46 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (300 mg, 1.23 mmol) から

標記化合物 10 (60.1 mg, 13%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.62 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 8.66 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 2H), 8.83-8.84 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.

[実施例 11]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシピリジン-5-カルボキサミド (化合物 11)

実施例 3 と同様に、メトキシ酢酸の代わりに 6-ヒドロキシニコチン酸 (342 mg, 2.46 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (300 mg, 1.23 mmol) から標記化合物 11 (38.2 mg, 8%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.42 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 2.8, 9.7$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.

[実施例 12]

2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 12)

実施例 3 と同様に、メトキシ酢酸の代わりに 2-クロロニコチン酸 (388 mg, 2.46 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (300 mg, 1.23 mmol) から標記化合物 12 (60.3 mg, 13%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 4.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 1.8, 7.5$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 1.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 13.28 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383.

[実施例 13]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-(3-ピリジル)アセトアミド (化合物 13)

実施例 3 と同様に、メトキシ酢酸の代わりに 3-ピリジル酢酸塩酸塩 (427 mg, 2.46 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (300 mg, 1.23 mmol) から標記化合物 13 (20.2 mg, 4%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.02 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J =$

3.3 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.60 (dd, $J = 1.8, 4.4$ Hz, 2H), 12.8 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 363.

[実施例 14]

1-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 14)

参考例 1 で得られる化合物 a (2.00 g, 8.22 mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (5.94 g, 25.9 mmol) および PyBOP (14.1 g, 27.1 mmol) を DMF (32 mL) に溶解し、トリエチルアミン (7.56 mL, 54.3 mmol) を加えて、60°C で 4 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた固体をエタノールでリストラリーすることにより、標記化合物 14 (1.88 g, 50%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.41 (s, 9H), 1.41-1.57 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 3H), 3.94-3.99 (m, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 7.64 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 12.56 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 455.

[実施例 15]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 15)

化合物 14 (1.80 g, 3.96 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (20 mL) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に水を加えて、10 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 12 に調整した。析出した固体を濾取することにより、標記化合物 15 (1.17 g, 84%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.46-1.60 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.40-2.55 (m, 3H), 2.90 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.59 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 355.

[実施例 16]

1-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 16)

化合物 15 (177 mg, 0.50 mmol)、2-クロロ-5-シアノピリジン (104 mg, 0.75

mmol) および炭酸カリウム (207 mg, 1.50 mmol) をNMP (4 mL) に懸濁し、加熱還流下で終夜攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、水中に注入し、析出した沈殿物を濾取した。得られた沈殿物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=17：3) で精製することにより、標記化合物 16 (114 mg, 50%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55-1.68 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 2.85-2.90 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 2H), 4.42-4.52 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 2H), 12.60 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.

[実施例 17]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-1-[5-(メタンスルホニル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 17)

実施例 16 と同様にして、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりに WO02/51836記載の方法で得られる2-クロロ-5-(メタンスルホニル)ピリジン (144 mg, 0.75 mmol) を用い、化合物 15 (177 mg, 0.50 mmol) から標記化合物 17 (94.3 mg, 37%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55-1.69 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.86-2.91 (m, 1H), 3.03-3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 4.45-4.55 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 3.0, 9.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 2H), 12.61 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510.

[実施例 18]

4-(ブロモメチル)-N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 18)

4-(ブロモメチル)安息香酸 (1.12 g, 5.20 mmol) をトルエン (80 mL) に溶解し、塩化チオニル (7.59 mL, 104 mmol) を加えて、加熱還流下で5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をTHF (50 mL) に溶解し、参考例 1 で得られる化合物 a (1.00 g, 4.11 mmol)、トリエチルアミン (0.86 mL, 6.17 mmol) およびN, N-ジメチルアミノピリジン (97.6 mg, 0.800 mmol) を加えて、加熱還流下で1時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、析出した固体を濾取し、ジエチ

ルエーテルで洗浄することにより、標記化合物 18 (2.28 g, 100%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.86 (s, 2H), 6.60 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 8.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

[実施例 19]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-(イミダゾール-1-イルメチル)ベンズアミド (化合物 19)

化合物 18 (880 mg, 2.00 mmol) を NMP (10 mL) に懸濁させ、イミダゾール (408 mg, 6.00 mmol) を加えて、65°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、水中に注入し、析出した沈殿物を濾取した。得られた沈殿物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 17:3) で精製することにより、標記化合物 19 (538 mg, 63%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.23 (s, 2H), 6.42 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.65 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 10.15 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.

[実施例 20]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-[(4-ヒドロキシピペリジノ)メチル]ベンズアミド二塩酸塩 (化合物 20)

実施例 19 と同様にして、イミダゾールの代わりに 4-ヒドロキシピペリジン (607 mg, 6.00 mmol) を用い、標記化合物のフリー体を得た。得られたフリー体を 4 mol/L 塩化水素の酢酸エチル溶液で処理することにより、標記化合物 20 (512 mg, 48%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.38-1.42 (m, 2H), 1.69-1.73 (m, 2H), 2.03-2.18 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.62 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 12.97 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.

[実施例 21]

N-[4-(2-フリル)-5-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 21)

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに参考例 2 で得られる化合物 b (122 mg,

0.50 mmol) から標記化合物 2 1 (157 mg, 90%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.60-8.62 (m, 1H), 8.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 13.2 (br s, 1H).
APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.

[実施例 2 2]

N- [4- (2-フリル) -5-フェニルチアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 2 2)

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わり参考例 3 で得られる化合物 c (300 mg, 1.24 mmol) を用い、標記化合物 2 2 (372 mg, 86%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.53-6.55 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 5H), 7.61 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.7, 4.5$ Hz, 2H), 8.82 (dd, $J = 1.7, 4.5$ Hz, 2H), 13.23 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.

[実施例 2 3]

N- [5-ベンジル-4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 2 3)

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに参考例 4 で得られる化合物 d (300 mg, 0.89 mmol) から標記化合物 2 3 (99.4 mg, 31%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.39 (s, 2H), 6.34 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 6H), 7.63 (dd, $J = 1.7, 4.5$ Hz, 2H), 8.71 (dd, $J = 1.7, 4.5$ Hz, 2H), 10.90 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 360.

[実施例 2 4]

N- [5- (エトキシカルボニル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 2 4)

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに参考例 5 で得られる化合物 e (2.00 g, 6.27 mmol) から標記化合物 2 4 (1.15 g, 53%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 1.5, 4.4$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.71 (dd, $J = 1.5, 4.4$ Hz, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 342.

[実施例 2 5]

N- [4- (2-フリル) -5- (1-オキソピリジン-4-イル) チアゾール-2

ーイル] アセトアミド (化合物 2 5)

化合物 2 (550 mg, 1.92 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に懸濁し、*m*-クロロ過安息香酸 (531 mg, 2.51 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて30分間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を水およびエタノールで順次洗浄することにより、標記化合物 2 5 (517 mg, 89%) を黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.18 (s, 3H), 6.59 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz, 2H), 12.5 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.

[実施例 2 6]

N- [4- (2-フリル) -5-メチルチアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 2 6)

実施例 2 と同様にして、化合物 a の代わりに参考例 6 で得られる化合物 f (207 mg, 1.15 mmol) から標記化合物 2 6 (206 mg, 80%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.03 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 6.46 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 223.

[実施例 2 7]

N- [4- (2-フリル) -5-フェニルチアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 2 7)

実施例 2 と同様にして、化合物 a の代わりに参考例 3 で得られる化合物 c (300 mg, 1.24 mmol) から標記化合物 2 7 (277 mg, 78%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.17 (s, 3H), 6.47-6.57 (m, 2H), 7.35-7.49 (m, 5H), 7.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 12.37 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.

[実施例 2 8]

N- [4- (2-フリル) -5-フェニルチアゾール-2-イル] シクロヘキサニルボキサミド (化合物 2 8)

実施例 4 と同様にして、化合物 a の代わりに参考例 3 で得られる化合物 c (300 mg, 1.24 mmol) から標記化合物 2 8 (332 mg, 76%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.24-1.86 (m, 10H), 2.50-2.56 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 7.42 (br s, 5H), 7.57 (s, 1H), 12.30 (s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 353.

[実施例 29]

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 29)

工程 1

参考例 7 で得られる化合物 g (250 mg, 1.02 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、モルホリン (0.440 mL, 5.10 mmol) を加えて、100℃で6時間攪拌した。反応液を放冷した後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (135 mg, 52%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.86-2.89 (m, 4H), 3.84-3.87 (m, 4H), 4.94 (br s, 2H), 6.47 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 0.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H).

工程 2

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに工程 1 で得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (206 mg, 0.82 mmol) から標記化合物 29 (175 mg, 60%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.02-3.05 (m, 4H), 3.89-3.92 (m, 4H), 6.43 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 0.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz, 2H), 8.76 (dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz, 2H), 10.56 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M-H]^-$ 355.

[実施例 30]

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]アセトアミド (化合物 30)

実施例 2 と同様にして、参考例 1 で得られる化合物 a の代わりに実施例 29 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (127 mg, 0.51 mmol) から標記化合物 30 (136 mg, 92%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.17 (s, 3H), 2.98-3.01 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 6.50 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.25 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 294

[実施例 31]

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]ピリジン-3-

カルボキサミド (化合物 3 1)

実施例 1 と同様にして、イソニコチノイル＝クロリド塩酸塩の代わりにニコチノイル＝クロリド塩酸塩 (356 mg, 2.00 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a の代わりに実施例 2 9 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (251 mg, 1.00 mmol) から標記化合物 3 1 (216 mg, 61%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.04 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.90 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.33 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 4.9, 7.8$ Hz, 1H), 8.21 (ddd, $J = 1.9, 2.2, 7.8$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J = 1.9, 4.9$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.

[実施例 3 2]

2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]ピリジン-5-カルボキサミド (化合物 3 2)

実施例 2 9 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (2.15 g, 8.57 mmol) をピリジン (25 mL) に溶解し、6-クロロニコチノイル＝クロリド (1.81 g, 10.3 mmol) および N, N-ジメチルアミノピリジン (105 mg, 0.86 mmol) を加えた。混合物を室温で 10 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2) で精製することにより、標記化合物 3 2 (1.96 g, 59%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.04 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.90 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 6.41 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

[実施例 3 3]

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピリジン-5-カルボキサミド (化合物 3 3)

化合物 3 2 (391 mg, 1.00 mmol) を 1, 4-ジオキサン (4 mL) に溶解し、エタノールアミン (0.300 mL, 5.00 mmol) を加えて、加熱還流下で終夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に飽和食塩水およびクロロホルムを加えて析出した固体を濾取することにより、標記化合物 3 3 (244 mg, 59%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.91 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.30-3.43 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.78 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 4.74 (m, 1H), 6.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (dd,

J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.2, 8.9 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 416.

[実施例 3 4]

N- [4- (2-フリル) - 5-モルホリノチアゾール- 2-イル] - 2-モルホリノピリジン- 5-カルボキサミド (化合物 3 4)

化合物 3 2 (391 mg, 1.00 mmol) を 1, 4-ジオキサン (10 mL) に溶解し、モルホリン (0.44 mL, 5.00 mmol) を加えて、加熱還流下で 10 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に飽和食塩水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 19: 1) で精製することにより、標記化合物 3 4 (372 mg, 84%) を得た。
¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 3.02 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.68 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.82 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.89 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.51 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 442.

[実施例 3 5]

N- [4- (2-フリル) - 5-モルホリノチアゾール- 2-イル] - 2- (4-メチルピペラジン- 1-イル) ピリジン- 5-カルボキサミド (化合物 3 5)

化合物 3 2 (391 mg, 1.00 mmol) を 1, 4-ジオキサン (10 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (0.56 mL, 5.00 mmol) を加えて、加熱還流下で 10 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に飽和食塩水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 10: 1: 1) で精製することにより、標記化合物 3 5 (454 mg, 100%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.36 (s, 3H), 2.52 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.02 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.74 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.89 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.51 (dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.4, 9.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 455.

[実施例 3 6]

2-クロロメチル-N- [4- (2-フリル) - 5-モルホリノチアゾール- 2-イル] ピリジン- 5-カルボキサミド (化合物 3 6)

工程 1

WO02/92455記載の方法で得られる 6-クロロメチルニコチン酸メチル (1.30 g, 7.00 mmol) を 2mol/L 塩酸に加えて、加熱還流下で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、析出した固体を濾取することにより、6-クロロメチルニコチン酸 (539 mg, 45%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.87 (s, 2H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 2.2$, 8.1 Hz, 1H), 9.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

工程 2

工程 1 で得られた 6-クロロメチルニコチン酸 (172 mg, 1.00 mmol)、実施例 29 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (251 mg, 1.00 mmol) および PyBOP (572 mg, 1.10 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.307 mL, 2.20 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 3) で精製することにより、標記化合物 36 (194 mg, 48%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.04 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.85 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 4.64 (s, 2H), 6.28 (dd, $J = 2.2$, 3.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 0.8$, 3.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 0.8$, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 2.4$, 8.4 Hz, 1H), 8.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 12.26 (br s, 1H).

[実施例 37]

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-2-(イミダゾール-1-イルメチル) ピリジン-5-カルボキサミド (化合物 37)

化合物 36 (97.1 mg, 0.240 mmol) を DMF (2.5 mL) に溶解し、イミダゾール (49.0 mg, 0.721 mmol) を加えて、95°C で 2 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 17 : 3) で精製することにより、標記化合物 37 (58.0 mg, 55%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.02 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.90 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 5.31 (s, 2H), 6.42 (dd, $J = 1.9$, 3.2 Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.96-6.70 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 8.15 (dd, $J = 2.2$, 8.1 Hz, 1H), 9.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437.

[実施例 38]

N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール-2-イル] -2- (4-ヒドロキシピペリジノメチル) ピリジン-5-カルボキサミド (化合物 38)

実施例 37と同様にして、イミダゾールおよびDMFの代わりに4-ヒドロキシピペリジンおよび1, 4-ジオキサンをそれぞれ用い、化合物 36 (96.8 mg, 0.239 mmol) から標記化合物 38 (66.2 mg, 59%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.59-1.72 (m, 4H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.96 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.47 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 2.2, 7.7$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.

[実施例 39]

2-クロロ-N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 39)

2-クロロイソニコチン酸 (5.00 g, 31.7 mmol) を塩化チオニル (40 mL) に加え、加熱還流下で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン (1 mL) に溶解した。得られた溶液を実施例 29の工程 1で得られる2-アミノ-4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール (880 mg, 5.00 mmol) のピリジン (16 mL) 溶液に加えて、次いでN, N-ジメチルアミノピリジン (48.8 mmol, 0.400 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 3~酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 39 (1.05 g, 66%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.03 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.60 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.52 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 1.4, 5.1$ Hz, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.46 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 0.8, 5.1$ Hz, 1H), 9.33 (br s, 1H).

[実施例 40]

N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール-2-イル] -2-モルホリノピリジン-4-カルボキサミド (化合物 40)

化合物 39 (391 mg, 1.00 mmol) をNMP (10 mL) に溶解し、モルホリン (1.05 mL, 12.0 mmol) を加えて、150°Cで8時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2: 1~1: 3) で精製することにより、標記化合物 40 (118 mg, 27%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.03 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.58 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.84 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.88 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.50 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 1.6, 5.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442.

[実施例 4 1]

N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール-2-イル] -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 1)

化合物 3 9 (391 mg, 1.00 mmol) を NMP (10 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (1.11 mL, 10.0 mmol) を加えて、150°C で終夜攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) で精製することにより、標記化合物 4 1 (22.2 mg, 5%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.37 (s, 3H), 2.55 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.03 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.66 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.90 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.51 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 1.3, 5.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 9.50 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.

[実施例 4 2]

1- (tert-ブトキシカルボニル) -N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 2)

実施例 2 9 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール (3.58 g, 14.3 mmol)、1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-ピペリジンカルボン酸 (3.27 g, 14.3 mmol) および PyBOP (8.16 g, 15.7 mmol) を DMF (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (4.37 mL, 31.4 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、標記化合物 4 2 (4.52 g, 68%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.45 (s, 9H), 1.60-1.80 (m, 4H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 2H), 3.00 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.88 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.95-4.15 (m, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H),

10.28 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 463.

[実施例 4 3]

1- (ベンジルオキシカルボニル) -N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 3)

1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸 (5.00 g, 19.0 mmol) をジクロロメタン (80 mL) に溶解し、塩化チオニル (6.93 mL, 95.0 mmol) およびDMF (0.15 mL, 1.90 mmol) を加えて、加熱還流下で3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン (2 mL) に溶解した。得られた溶液を実施例 2 9 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール (2.01 g, 8.00 mmol) のピリジン (32 mL) 溶液に加えて、次いでN, N-ジメチルアミノピリジン (97.6 mg, 0.800 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~1:3) で精製することにより、標記化合物 4 3 (4.96 g, 100%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.61-1.78 (m, 4H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.98 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.13-4.23 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.51 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H), 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.71 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 497.

[実施例 4 4]

N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 4)

化合物 4 3 (4.71 g, 9.50 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、硫化ジメチル (29.4 mL, 400 mmol) および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (24.6 mL, 200 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を28%アンモニア水中に注入し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去することにより、標記化合物 4 4 (1.36 g, 38%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.43-1.57 (m, 2H), 1.67-1.71 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 3H), 2.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.77 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.59 (dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 363.

[実施例 4 5]

1- (5-シアノピリジン-2-イル) -N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 5)

化合物 4 4 (181 mg, 0.50 mmol)、2-クロロ-5-シアノピリジン (104 mg, 0.75 mmol) および炭酸カリウム (207 mg, 1.50 mmol) を 1, 4-ジオキサン (4 mL) に懸濁し、加熱還流下で終夜攪拌した。不溶物を濾別した後、濾液を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20 : 1) で精製することにより、標記化合物 4 5 (158 mg, 68%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70-1.95 (m, 4H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.88 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 4.35-4.45 (m, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.9$, 3.5 Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 0.8$, 3.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.8$, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 2.2$, 9.4 Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.76 (br s, 1H).
APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.

[実施例 4 6]

N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール-2-イル] -1- [5- (メタンズルホニル) ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 6)

実施例 4 5 と同様にして、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりに WO02/51836 に記載の方法で得られた 2-クロロ-5- (メタンズルホニル) ピリジン (144 mg, 0.75 mmol) を用い、化合物 4 4 (181 mg, 0.50 mmol) から標記化合物 4 6 (83.3 mg, 32%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70-1.90 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.99 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.04 (s, 3H), 3.05-3.10 (m, 2H), 3.88 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 4.41-4.51 (m, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.9$, 3.2 Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.4$, 9.2 Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.51 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518.

[実施例 4 7]

N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール-2-イル] -1- (5-ニトロピリジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 7)

実施例 4 5 と同様にして、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりに 2-クロロ-5-ニトロピリジン (238 mg, 1.50 mmol) を用い、化合物 4 4 (145 mg, 0.400 mmol) から標記化合物 4 7 (78.5 mg, 41%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75-1.95 (m, 4H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.00 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.89 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.52 (dd, $J = 1.9$,

3.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 4.6, 8.1$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 1.8, 4.6$ Hz, 1H), 9.70 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 485.

[実施例 4 8]

N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール-2-イル] -1- (3-ニトロピリジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 8)

実施例 4 5 と同様にして、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりに2-クロロ-3-ニトロピリジン (238 mg, 1.50 mmol) を用い、化合物 4 4 (145 mg, 0.400 mmol) から標記化合物 4 8 (76.0 mg, 39%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.37 (m, 1H), 2.54 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.03 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.66 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.89 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.50 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 1.6, 5.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 9.50 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 485.

[実施例 4 9]

N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール-2-イル] -1- (2-ピリミジニル) ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 9)

実施例 4 5 と同様にして、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりに2-クロロピリミジン (172 mg, 1.50 mmol) を用い、化合物 4 4 (145 mg, 0.40 mmol) から標記化合物 4 9 (87.5 mg, 50%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.72-1.78 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.88 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 4.72-4.80 (m, 2H), 6.49 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 6.51 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.54 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 441.

[実施例 5 0]

N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール-2-イル] -1- (2-ピラジニル) ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 5 0)

実施例 4 5 と同様にして、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりに2-クロロピラジン (0.69 mL, 0.75 mmol) を用い、化合物 4 4 (181 mg, 0.5 mmol) から標記化合物 5 0 (37.5 mg, 17%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.91 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.30-3.40 (m, 4H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.78 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 4.72-4.76 (m, 1H), 6.55 (d, $J =$

9.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 12.26 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 441.

[実施例 5 1]

1-(6-クロロピリミジン-4-イル)-N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 5 1)

実施例 4 5 と同様に、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりに 4, 6-ジクロロピリミジン (298 mg, 2.00 mmol) を用い、化合物 4 4 (361 mg, 1.00 mmol) から標記化合物 5 1 (356 mg, 75%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70-1.90 (m, 4H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.88 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 4.28-4.38 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.24 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[^{35}\text{ClM}+H]^+$ 475, $[^{37}\text{ClM}+H]^+$ 477.

[実施例 5 2]

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-1-(4-ピリミジニル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 5 2)

化合物 5 1 (300 mg, 0.63 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (500 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で留去することにより、標記化合物 5 2 (213 mg, 77%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70-1.90 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.99 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.00-3.05 (m, 2H), 3.88 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 4.37-4.47 (m, 2H), 6.50-6.54 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.20 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 441.

[実施例 5 3]

1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 5 3)

実施例 4 5 と同様に、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりに 3, 6-ジクロロピリダジン (298 mg, 2.00 mmol) を用い、化合物 4 4 (361 mg, 1.00 mmol) から標記化合物 5 3 (299 mg, 63%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70-2.00 (m, 4H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 2H),

2.99 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.88 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 4.29-4.39 (m, 2H, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.56 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 475, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 477.

[実施例 5 4]

1-アセチル-N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 5 4)

化合物 4 4 (145 mg, 0.400 mmol) をピリジン (5 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.19 mL, 2.00 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=9:1) で精製することにより、標記化合物 5 4 (40.0 mg, 25%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.60-1.95 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 9.18 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 405.

[実施例 5 5]

1-(N, N-ジメチルカルバモイル)-N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 5 5)

工程 1

イソニペコチン酸エチル (1.54 mL, 10.0 mmol)、トリエチルアミン (4.18 mL, 30.0 mmol) および N, N-ジメチルカルバモイル=クロリド (2.20 mL, 24.0 mmol) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応液に28%アンモニア水を加えて、室温で10分間攪拌した後、クロロホルムで抽出した。有機層を1mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:酢酸エチル=1:1) で精製することにより、1-(N, N-ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル (2.28 g, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.41-2.85 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.59-3.65 (m, 2H), 4.14 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H).

工程 2

工程 1 で得られた 1-(N, N-ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル (2.28 g, 10.0 mmol) をメタノール (30 mL) と水 (10 mL) の混合溶媒

に溶解し、水酸化リチウム一水和物 (2.10 g, 50.0 mmol) を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に6mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去することにより、1-(N, N-ジメチルカルバモイル) ピペリジン-4-カルボン酸 (830 mg, 42%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.68-1.79 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 3.58-3.66 (m, 2H).

工程 3

工程2で得られた1-(N, N-ジメチルカルバモイル) ピペリジン-4-カルボン酸 (300 mg, 1.50 mmol) をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、塩化チオニル (0.547 mL, 7.50 mmol) を加えて、加熱還流下で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をクロロホルム (5 mL) に溶解した。得られた溶液を実施例29の工程1で得られる2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (126 mg, 0.50 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液に加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール=9:1) で精製することにより、標記化合物55 (171 mg, 81%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.60-1.95 (m, 4H), 2.35-2.50 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.00 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.68 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 6.51 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 9.54 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

[実施例 56]

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-1-モルホリノカルボニルピペリジン-4-カルボキサミド (化合物56)

実施例55と同様にして、N, N-ジメチルカルバモイル=クロリドの代わりにモルホリノカルボニル=クロリドを用い、実施例29の工程1で得られる2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (126 mg, 0.50 mmol) から標記化合物56 (167 mg, 72%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.60-1.90 (m, 4H), 2.30-2.50 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.26 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.68 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.66-3.76 (m, 2H), 3.88 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 6.51 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.73 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.

[実施例 57]

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-1-メタンスルホニルピペリジーン-4-カルボキサミド (化合物 57)

実施例 55 と同様にして、N, N-ジメチルカルバモイル=クロリドの代わりにメタンスルホニル=クロリドを用い、実施例 29 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (126 mg, 0.50 mmol) から標記化合物 57 (123 mg, 56%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.80-2.00 (m, 4H), 2.35-2.50 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.99 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.76 (ddd, $J = 3.8, 3.8, 14.6$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 6.52 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.67 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.

[実施例 58]

1-(N, N-ジメチルスルファモイル)-N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル] ピペリジーン-4-カルボキサミド (化合物 58)

実施例 55 と同様にして、N, N-ジメチルカルバモイル=クロリドの代わりに N, N-ジメチルスルファモイル=クロリドを用い、実施例 29 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (126 mg, 0.50 mmol) から標記化合物 58 (103 mg, 44%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70-1.95 (m, 4H), 2.25-2.45 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.99 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.78 (ddd, $J = 3.8, 3.8, 14.8$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.52 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.75 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.

[実施例 59]

4-ブロモメチル-N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 59)

4-ブロモメチル安息香酸 (2.24 g, 10.4 mmol) をトルエン (80 mL) に溶解し、塩化チオニル (7.59 mL, 104 mmol) を加えて、加熱還流下で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を THF (50 mL) に溶解し、実施例 29 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (2.00 g, 7.97 mmol) およびトリエチルアミン (1.67 mL, 12.0 mmol) および N, N-ジメチルアミノピリジン (97.6 mg, 0.800 mmol) を加えて、加熱還流下で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、10%炭酸ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチル

で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝9：1）で精製することにより、標記化合物59（3.29 g, 92%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.03 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.89 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 4.59 (s, 2H), 6.40 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 2H), 10.56 (br s, 1H).

[実施例60]

N-〔4-（2-フリル）-5-モルホリノチアゾール-2-イル〕-4-（イミダゾール-1-イルメチル）ベンズアミド（化合物60）

化合物59（448 mg, 1.00 mmol）をDMF（4 mL）に溶解し、イミダゾール（204 mg, 3.00 mmol）を加えて、65°Cで2時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製することにより、標記化合物60（348 mg, 80%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.03 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.90 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 5.23 (s, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 9.45 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.

[実施例61]

N-〔4-（2-フリル）-5-モルホリノチアゾール-2-イル〕-4-（4-ヒドロキシピペリジノメチル）ベンズアミド（化合物61）

実施例60と同様にして、イミダゾールおよびDMFの代わりに4-ヒドロキシピペリジンおよび1, 4-ジオキサンをそれぞれ用い、化合物59（448 mg, 1.00 mmol）から標記化合物61（351 mg, 75%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.50-1.70 (m, 3H), 1.88-1.93 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 2.72-2.76 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.90 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 6.49 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 9.70 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469.

[実施例62]

N-〔4-（2-フリル）-5-モルホリノチアゾール-2-イル〕-4-（モルホ

リノメチル) ベンズアミド (化合物 6 2)

実施例 6 0 と同様に、イミダゾールおよびDMFの代わりにモルホリンおよび 1, 4-ジオキサンをそれぞれ用い、化合物 5 9 (448 mg, 1.00 mmol) から標記化合物 6 2 (36.5 mg, 8%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.46 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.03 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.73 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.90 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.50 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 9.51 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.

[実施例 6 3]

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノメチル] ベンズアミド (化合物 6 3)

実施例 6 0 と同様に、イミダゾールおよびDMFの代わりにN-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミンおよび 1, 4-ジオキサンをそれぞれ用い、化合物 5 9 (448 mg, 1.00 mmol) から標記化合物 6 3 (173 mg, 38%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.74 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.16-3.30 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.70-3.73 (m, 2H), 3.79 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 4.36 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.

[実施例 6 4]

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-(2-オキソピペリジノメチル) ベンズアミド (化合物 6 4)

工程 1

60%水素化ナトリウム (600 mg, 15.0 mmol) をDMF (30 mL) に懸濁させ、2-ピペリドン (1.49 g, 15.0 mmol) を加えて、室温で30分間攪拌した。反応混合物に4-ブロモメチル安息香酸メチル (2.29 g, 10.0 mmol) のDMF (10 mL) 溶液を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液を飽和食塩水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール=9:1) で精製することにより、4-(2-オキソピペリジノメチル) 安息香酸メチル (2.47 g, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.74-1.85 (m, 4H), 2.46-2.51 (m, 2H), 3.20-3.22 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

工程 2

工程 1 で得られた 4- (2-オキソピペリジノメチル) 安息香酸メチル (2.47 g, 10.0 mmol) をメタノール (30 mL) と水 (10 mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム一水和物 (2.10 g, 50.0 mmol) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣に 6 mol/L 塩酸を加えて pH を 1 に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去することにより、4- (2-オキソピペリジノメチル) 安息香酸 (629 mg, 27%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.69-1.75 (m, 4H), 2.27-2.34 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

工程 3

工程 2 で得られた 4- (2-オキソピペリジノメチル) 安息香酸 (233 mg, 1.00 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、塩化チオニル (5 mL) を加えて、加熱還流下で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をクロロホルム (5 mL) に溶解した。得られた溶液を実施例 29 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール (126 mg, 0.50 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液に加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20 : 1) で精製することにより、標記化合物 64 (68.3 mg, 29%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.81-1.84 (m, 4H), 2.48-2.51 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.90 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 4.66 (s, 2H), 6.51 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 9.45 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.

[実施例 65]

N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール-2-イル] -4- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イルメチル) ベンズアミド (化合物 65)

実施例 64 と同様にして、2-ピペリドンの代わりに 2-ヒドロキシピリジンを用い、実施例 29 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4- (2-フリル) -5-モルホリノチアゾール (126 mg, 0.50 mmol) から標記化合物 65 (66.2 mg, 29%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.02 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.89 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 5.21 (s, 2H), 6.20 (ddd, $J = 1.4, 6.5, 6.5$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 1.4, 8.6$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 2.2, 6.5$ Hz, 1H), 7.36 (ddd, $J = 2.2, 6.5, 8.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz,

¹H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.44 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 463.

[実施例 6 6]

N- [4- (2-フリル) - 5- (4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 6 6)

実施例 2 9 と同様に、モルホリンの代わりに 1-メチルピペラジン (0.51 mL, 4.56 mmol) を用い、参考例 7 で得られる化合物 g (224 mg, 0.91 mmol) から標記化合物 6 6 (108 mg, 32%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.47 (s, 3H), 2.70-2.81 (m, 4H), 3.10-3.19 (m, 4H), 6.40 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 370.

[実施例 6 7]

N- [5- (4-エチルピペラジン-1-イル) - 4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 6 7)

実施例 2 9 と同様に、モルホリンの代わりに 1-エチルピペラジン (1.18 mL, 8.50 mmol) を用い、参考例 7 で得られる化合物 g (417 mg, 1.70 mmol) から標記化合物 6 7 (319 mg, 49%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.52 (dd, J = 7.2, 14.5 Hz, 2H), 2.64-2.68 (m, 4H), 3.07-3.10 (m, 4H), 6.42 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 0.6, 3.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 0.6, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.7, 4.4 Hz, 2H), 8.76 (dd, J = 1.7, 4.4 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 384.

[実施例 6 8]

N- [5- (4-ベンジルピペラジン-1-イル) - 4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 6 8)

工程 1

実施例 2 9 の工程 1 と同様に、モルホリンの代わりに 1-ベンジルピペラジン (3.46 mL, 19.9 mmol) を用い、参考例 7 で得られる化合物 g (1.00 g, 4.08 mmol) から 2-アミノ-5- (4-ベンジルピペラジン-1-イル) - 4- (2-フリル) チアゾール (1.09 g, 78%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.60-2.63 (m, 4H), 2.88-2.91 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.91 (br s, 2H), 6.46 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 0.9, 3.5 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 5H), 7.40 (dd, J = 0.9, 1.8 Hz, 1H).

工程 2

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに工程 1 で得られた 2-アミノ-5-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-4-(2-フリル)チアゾール (500 mg, 1.46 mmol) から標記化合物 68 (359 mg, 55%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.70-2.88 (m, 4H), 3.09-3.23 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 6.41 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.30-7.43 (m, 6H), 7.67 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.75 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.

[実施例 69]

N-[4-(2-フリル)-5-チオモルホリノチアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 69)

実施例 29 と同様にして、モルホリンの代わりにチオモルホリン (1.03 mL, 10.2 mmol) を用い、参考例 7 で得られる化合物 g (500 mg, 2.04 mmol) から標記化合物 69 (593 mg, 78%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.84-2.87 (m, 4H), 3.25-3.28 (m, 4H), 6.45 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 2H), 8.78 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 2H), 10.2 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.

[実施例 70]

N-[4-(2-フリル)-5-(1-オキシチオモルホリノ)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 70)

工程 1

実施例 69 において中間体として得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-チオモルホリノチアゾール (972 mg, 3.64 mmol) をジクロロメタン (18 mL) に溶解し、 m -クロロ過安息香酸 (1.32 g, 7.63 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 50:1) で精製することにより、2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(1-オキシチオモルホリノ)チアゾール (724 mg, 70%) を得た。

工程 2

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに工程 1 で得られた 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(1-オキシチオモルホリノ)チアゾール (724 mg, 2.55 mmol) から標記化合物 70 (752 mg, 76%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.93-3.33 (m, 8H), 6.61 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.88

(d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.79 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 389.

[実施例 7 1]

N- [5- (1, 1-ジオキソチオモルホリノ) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 7 1)

実施例 7 0 の工程 1 と同様にして、2-アミノ-4- (2-フリル) -5-チオモルホリノチアゾールの代わりに化合物 6 9 から標記化合物 7 1 (365 mg, 48%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.21-3.24 (m, 4H), 3.52-3.56 (m, 4H), 6.47 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 405.

[実施例 7 2]

N- [4- (2-フリル) -5-ピペリジノチアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 7 2)

実施例 2 9 と同様にして、モルホリンの代わりにピペリジン (0.740 mL, 7.44 mmol) を用い、参考例 7 で得られる化合物 g (365 mg, 1.49 mmol) から標記化合物 7 2 (354 mg, 67%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.59-1.62 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 4H), 2.92-2.96 (m, 4H), 6.34 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.67 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[M-H]^-$ 353.

[実施例 7 3]

N- [4- (2-フリル) -5- (2-メチルピペリジノ) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 7 3)

実施例 2 9 と同様にして、モルホリンの代わりに 2-メチルピペリジン (0.750 mL, 6.35 mmol) を用い、参考例 7 で得られる化合物 g (312 mg, 1.27 mmol) から標記化合物 7 3 (155 mg, 33%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.00-1.02 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.66-1.83 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.07-3.11 (m, 1H), 6.29 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[M-H]^-$ 367.

[実施例 7 4]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-オキソピペリジノ) チアゾール-2-イル]
ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 7 4)

工程 1

実施例 2 9 の工程 1 と同様にして、モルホリンの代わりに 1, 4-ジオキサー 8-アザスピロ [4. 5] デカン (3.82 mL, 29.8 mmol) を用い、参考例 7 で得られる化合物 g (1.46 g, 5.96 mmol) から 2-アミノ-5- (1, 4-ジオキサー 8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) -4- (2-フリル) チアゾール (1.54 g, 84%) を得た。

工程 2

工程 1 で得られた 2-アミノ-5- (1, 4-ジオキサー 8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) -4- (2-フリル) チアゾール (1.00 g, 3.25 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、2mol/L 塩酸 (5 mL) を加えて、加熱還流下で 4 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1) で精製することにより、2-アミノ-4- (2-フリル) -5- (4-オキソピペリジノ) チアゾール (151 mg, 18%) を得た。

工程 3

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに工程 2 で得られた 2-アミノ-4- (2-フリル) -5- (4-オキソピペリジノ) チアゾール (151 mg, 0.54 mmol) から標記化合物 7 4 (151 mg, 72%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.62-2.71 (m, 4H), 3.36-3.40 (m, 4H), 6.44 (dd, $J = 1.8$, 3.3 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.76 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 10.81 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.

[実施例 7 5]

N- [4- (2-フリル) -5- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 7 5)

工程 1

実施例 2 9 の工程 1 と同様にして、モルホリンの代わりに 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (1.28 mL, 10.2 mmol) を用い、参考例 7 で得られる化合物 g (500 mg, 2.04 mmol) から 2-アミノ-4- (2-フリル) -5- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) チアゾール (524 mg, 86%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.04-3.08 (m, 2H), 3.17-3.21 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.86

(br s, 2H), 6.40 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.40 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H).

工程 2

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに工程 1 で得られた 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) チアゾール (250 mg, 0.84 mmol) から標記化合物 7 5 (133 mg, 39%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.09-3.03 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.41 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.09-7.26 (m, 4H), 7.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M} \cdot \text{H}]^+$ 401.

[実施例 7 6]

N-[5-ジメチルアミノ-4-(2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 7 6)

実施例 2 9 と同様にして、モルホリンの代わりに 2mol/L ジメチルアミンのメタノール溶液 (1.53 mL, 3.06 mmol) を用い、参考例 7 で得られる化合物 g (150 mg, 0.61 mmol) から標記化合物 7 6 (79.2 mg, 41%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.80 (s, 6H), 6.41 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.75 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 315.

[実施例 7 7]

N-{4-(2-フリル)-5-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ] チアゾール-2-イル} ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 7 7)

工程 1

実施例 2 9 の工程 1 と同様にして、モルホリンの代わりに N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミン (909 mg, 10.2 mmol) を用い、参考例 7 で得られる化合物 g (500 mg, 2.04 mmol) から 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ] チアゾール (363 mg, 70%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.90 (s, 3H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.51-3.54 (m, 2H), 6.40 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 7.40 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H).

工程 2

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに工程 1 で得られた 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ] チアゾール

ル (150 mg, 0.62 mmol) から標記化合物 77 (195 mg, 88%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.90 (s, 3H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.51-3.54 (m, 2H), 6.49 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.84 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.

[実施例 78]

N- {4- (2-フリル) -5- {N-メチル-N- [2- (2-ピリジル) エチル] アミノ} チアゾール-2-イル} ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 78)

工程 1

実施例 29 の工程 1 と同様にして、モルホリンの代わりに N-メチル-N- [2- (2-ピリジル) エチル] アミン (1.41 mL, 10.2 mmol) を用い、参考例 7 で得られる化合物 g (500 mg, 2.04 mmol) から 2-アミノ-4- (2-フリル) -5- {N-メチル-N- [2- (2-ピリジル) エチル] アミノ} チアゾール (349 mg, 57%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.70 (s, 3H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 5.03 (br s, 2H), 6.36 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H).

工程 2

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに工程 1 で得られた 2-アミノ-4- (2-フリル) -5- {N-メチル-N- [2- (2-ピリジル) エチル] アミノ} チアゾール (200 mg, 0.67 mmol) から標記化合物 78 (143 mg, 53%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.83 (s, 3H), 3.01-3.07 (m, 2H), 3.41-3.46 (m, 2H), 6.38 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.82 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.

[実施例 79]

N- [5- (4-ベンジルピペラジン-1-イル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 79)

実施例 2 と同様にして、化合物 a の代わりに実施例 68 の工程 1 で得られた 2-アミノ-5- (4-ベンジルピペラジン-1-イル) -4- (2-フリル) チアゾール (458 mg, 1.87 mmol) から標記化合物 79 (550 mg, 77%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.99 (s, 3H), 2.63-2.66 (m, 4H), 3.01-3.04 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 6.49 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.23-7.40 (m,

6H), 10.9 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 383.

[実施例 80]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピペラジン-1-イル) チアゾール-2-イル] アセトアミドフマル酸塩 (化合物 80)

化合物 79 (274 mg, 0.72 mmol) をメタノール (7 mL) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (274 mg) を加えて、水素雰囲気下、50°Cで24時間攪拌した。セライトを通して、反応液を濾過した後、濾液を濃縮することにより、標記化合物のフリー体を得た。得られたフリー体をエタノール (5 mL) に溶解し、フマル酸 (83.0 mg, 0.51 mmol) を加えて、析出した固体を濾取することにより、標記化合物 80 (40.1 mg, 14%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.10 (s, 3H), 2.97-3.06 (m, 4H), 3.14-3.21 (m, 4H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.79 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 293.

[実施例 81]

N- [4- (2-フリル) -5- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 81)

実施例 2 と同様にして、化合物 a の代わりに実施例 75 の工程 1 で得られた 2-アミノ-4- (2-フリル) -5- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) チアゾール (267 mg, 0.89 mmol) から標記化合物 81 (225 mg, 74%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.11 (s, 3H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 0.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 4H), 7.67 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 12.08 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 340.

[実施例 82]

N- [5- (1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 82)

実施例 2 と同様にして、化合物 a の代わりに実施例 74 の工程 1 で得られた 2-アミノ-5- (1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) -4- (2-フリル) チアゾール (510 mg, 1.66 mmol) から標記化合物 82 (488 mg, 84%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.87-1.91 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 3.05-3.09 (m, 4H), 3.98 (s,

4H), 6.47 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 10.61 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 350.

[実施例 8 3]

N- { 4- (2-フリル) - 5- [N- (2-メトキシエチル) - N-メチルアミノ] チアゾール-2-イル } アセトアミド 0.5 フマル酸塩 (化合物 8 3)

実施例 2 と同様にして、化合物 a の代わりに実施例 7 7 の工程 1 で得られた 2-アミノ-4- (2-フリル) - 5- [N- (2-メトキシエチル) - N-メチルアミノ] チアゾール (160 mg, 0.63 mmol) から標記化合物のフリー体を得た。得られたフリー体をエタノール (5 mL) に溶解し、フマル酸 (146 mg, 1.26 mmol) を加えて、析出した固体を濾取することにより、標記化合物 8 3 (39.8 mg, 18%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.09 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.03-3.07 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.41-3.45 (m, 2H), 6.56 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 12.08 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 296.

[実施例 8 4]

N- { 4- (2-フリル) - 5- {N-メチル-N- [2- (2-ピリジル) エチル] アミノ} チアゾール-2-イル } アセトアミドフマル酸塩 (化合物 8 4)

実施例 2 と同様にして、化合物 a の代わりに実施例 7 8 の工程 1 で得られた 2-アミノ-4- (2-フリル) - 5- {N-メチル-N- [2- (2-ピリジル) エチル] アミノ} チアゾール (108 mg, 0.36 mmol) から標記化合物のフリー体を得た。実施例 8 3 と同様にして、得られたフリー体から標記化合物 8 4 (20.2 mg, 12%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.11 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.28-6.29 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.43-8.56 (m, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 343.

[実施例 8 5]

N- [5-ホルミル-4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 8 5)

参考例 9 で得られる化合物 i (684 mg, 3.52 mmol) を DMF (17 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (867 mg, 7.04 mmol)、EDC 塩酸塩 (1.35 g, 7.04 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (1.08 g, 7.04 mmol) を加えて、50°C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて、析出した結晶を濾取することにより、標記化合

物 8 5 (546 mg, 52%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.77 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 8.00-8.03 (m, 3H), 8.84 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 2H), 10.46 (s, 1H), 13.60 (br s, 1H).

[実施例 8 6]

N- [4- (2-フリル) -5- (モルホリノメチル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 8 6)

化合物 8 5 (250 mg, 0.836 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (4 mL) に溶解し、モルホリン (0.15 mL, 1.67 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (531 mg, 2.51 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=30:1) で精製することにより、標記化合物 8 6 (302 mg, 98%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.31-3.34 (m, 4H), 3.59-3.62 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 0.9, 3.3$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 0.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 1.7, 4.4$ Hz, 2H), 8.81 (dd, $J = 1.7, 4.4$ Hz, 2H), 13.02 (br s, 1H)

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.

[実施例 8 7]

N- [4- (2-フリル) -5- (チオモルホリノメチル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 8 7)

実施例 8 6 と同様にして、モルホリンの代わりにチオモルホリン (0.170 mL, 1.67 mmol) を用い、化合物 8 5 (250 mg, 0.836 mmol) から標記化合物 8 7 (272 mg, 84%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.71-2.74 (m, 4H), 2.86-2.89 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 6.40 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.8, 4.4$ Hz, 2H), 8.77 (dd, $J = 1.8, 4.4$ Hz, 2H), 10.61 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387.

[実施例 8 8]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピロリジン-1-イルメチル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 8 8)

実施例 8 6 と同様にして、モルホリンの代わりにピロリジン (0.141 mL, 1.67 mmol) を用い、化合物 8 5 (250 mg, 0.836 mmol) から標記化合物 8 8 (249 mg,

84%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.80-1.84 (m, 4H), 2.65-2.72 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 6.42 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.76 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.

[実施例 89]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 89)

実施例 86 と同様にして、モルホリンの代わりに 1-メチルピペラジン (0.152 mL, 1.34 mmol) を用い、化合物 85 (200 mg, 0.669 mmol) から標記化合物 89 (142 mg, 55%) を得た。

^1H NMR (CD_3OD , δ ppm): 2.98 (s, 3H), 3.37-3.72 (m, 8H), 4.77 (s, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 9.09 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.

[実施例 90]

N- [4- (2-フリル) -5- (オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イルメチル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 90)

実施例 86 と同様にして、モルホリンの代わりに EP472826 号に記載の方法で得られたオクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン (300 mg, 2.11 mmol) を用い、化合物 85 (316 mg, 1.05 mmol) から標記化合物 90 (212 mg, 47%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.91-1.98 (m, 1H), 2.37-2.50 (m, 4H), 2.64-2.78 (m, 3H), 2.96-2.99 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.82-3.84 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 6.41 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.78 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.

[実施例 91]

N- {4- (2-フリル) -5- [(2-モルホリノエチルアミノ) メチル] チアゾール-2-イル} ピリジン-4-カルボキサミド二塩酸塩 (化合物 91)

実施例 86 と同様にして、モルホリンの代わりに N- (2-アミノエチル) モルホリン (0.180 mL, 1.34 mmol) を用い、化合物 85 (200 mg, 0.669 mmol) から標記化合物のフリー体を得た。得られたフリー体をエタノール (4 mL) に溶解し、4 mol/L

塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.30 mL) を加えて、析出した固体を濾取することにより、標記化合物 9 1 (40.3 mg, 12%) を得た。

^1H NMR (CD_3OD , δ ppm): 3.10-3.39 (m, 6H), 3.56-3.65 (m, 2H), 3.87-3.94 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 6.63 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.86 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.

[実施例 9 2]

2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -5-ホルミル-4- (2-フリル) チアゾール (化合物 9 2)

参考例 8 で得られる化合物 h (3.10 g, 8.98 mmol) を THF (45 mL) に溶解し、 -78°C 、アルゴン気流下で、1.58 mol/L n -ブチルリチウムの n -ヘキサン溶液 (14.2 mL, 22.5 mmol) を加えた。混合物を -78°C で 10 分間攪拌した後、DMF (14.2 mL, 183 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより、標記化合物 9 2 (1.50 g, 57%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.50 (s, 9H), 6.57 (dd, $J = 1.8, 3.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 0.8, 3.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.95 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H).

[実施例 9 3]

2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -4- (2-フリル) -5-モルホリノメチルチアゾール (化合物 9 3)

化合物 9 2 (1.58 g, 5.37 mmol) およびモルホリン (0.64 mL, 10.7 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (26 mL) に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.41 g, 16.1 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 30 : 1) で精製することにより、標記化合物 9 3 (1.15 g, 57%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.50 (s, 9H), 2.56-2.60 (m, 4H), 3.70-3.74 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.47 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H).

[実施例 9 4]

N- [4- (2-フリル) -5- (モルホリノメチル) チアゾール-2-イル] -3

ーピリジンカルボキサミド (化合物 9 4)

工程 1

化合物 9 3 (1.15 g, 0.32 mmol) をトリフルオロ酢酸 (12 mL) に溶解し、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液およびクロロホルムと2-プロパノールの混合溶媒 (4 : 1) を加えて、有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去することにより、2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノメチルチアゾール (835 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CD_3OD , δ ppm): 2.50-2.53 (m, 4H), 3.65-3.68 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 6.47 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H).

工程 2

工程 1 で得られた 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノメチルチアゾール (225 mg, 0.85 mmol) をDMF (4 mL) に溶解し、ニコチノイル=クロリド塩酸塩 (302 mg, 1.70 mmol) およびトリエチルアミン (0.24 mL, 1.70 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1 : 1) で精製することにより、標記化合物 9 4 (73.0 mg, 23%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.60-2.63 (m, 4H), 3.74-3.77 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 6.42 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.78-8.83 (m, 1H), 9.18-9.19 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^+$ 369.

[実施例 9 5]

N-[5-カルボキシ-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 9 5)

化合物 2 4 (840 mg, 2.45 mmol) をTHF (5 mL) およびメタノール (5 mL) に溶解し、4mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加えて、60°Cで2時間攪拌した。反応液を放冷し、反応液に2mol/L塩酸を加えて中和した後、析出した固体を濾取することにより、標記化合物 9 5 (411 mg, 53%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.68 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 1.0, 3.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 1.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 1.7, 4.8$ Hz, 2H), 8.94 (dd, $J = 1.7, 4.8$ Hz, 2H).

[実施例 9 6]

N-〔4-（2-フリル）-5-モルホリノカルボニルチアゾール-2-イル〕ピリジン-4-カルボキサミド（化合物96）

化合物95（410 mg, 1.30 mmol）、モルホリン（0.141 mL, 1.60 mmol）、EDC塩酸塩（500 mg, 2.60 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物（400 mg, 2.60 mmol）およびトリエチルアミン（0.36 mL, 2.60 mmol）をDMF（5 mL）に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をエタノールから再結晶することにより、標記化合物96（159 mg, 34%）を無色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.59-3.68 (m, 8H), 6.39 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6, 4.5 Hz, 2H), 8.81 (dd, J = 1.6, 4.5 Hz, 2H), 10.82 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 383.

〔実施例97〕

N-〔5-（N, N-ジメチルカルバモイル）-4-（2-フリル）チアゾール-2-イル〕ピリジン-4-カルボキサミド（化合物97）

実施例96と同様にして、モルホリンの代わりに2mol/Lジメチルアミンのメタノール溶液（0.420 mL, 0.850 mmol）を用い、化合物95（250 mg, 0.794 mmol）から標記化合物97（85.1 mg, 31%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.81 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 6.62 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.81 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^+$ 343.

〔実施例98〕

N-〔4-（2-フリル）-5-（N-メトキシ-N-メチルカルバモイル）チアゾール-2-イル〕ピリジン-4-カルボキサミド（化合物98）

実施例96と同様にして、モルホリンの代わりにN, O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩（810 mg, 8.30 mmol）を用い、化合物95（1.31 g, 4.15 mmol）から標記化合物98（1.20 g, 81%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.38 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.40 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 0.7, 3.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.7, 4.6 Hz, 2H), 8.82 (dd, J = 1.7, 4.6 Hz, 2H).

〔実施例99〕

N-〔5-ベンゾイル-4-（2-フリル）チアゾール-2-イル〕ピリジン-4-

カルボキサミド (化合物 99)

化合物 98 (354 mg, 0.989 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、氷冷下、3mol/L 臭化フェニルマグネシウムのジエチルエーテル溶液 (1.32 mL, 3.96 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をエタノールでリンスすることにより、標記化合物 99 (220 mg, 59%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.52 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.7, 4.4$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.7, 4.4$ Hz, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376.

[実施例 100]

N-[4-(5-ブロモフラン-2-イル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 100)

実施例 29 と同様にして、参考例 7 で得られる化合物 g の代わりに参考例 10 で得られる化合物 j (379 mg, 1.17 mmol) から標記化合物 100 (156 mg, 31%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.01-3.05 (m, 4H), 3.88-3.91 (m, 4H), 6.36 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 1.5, 4.4$ Hz, 2H), 8.80 (dd, $J = 1.5, 4.4$ Hz, 2H), 10.31 (br s, 1H)

APCIMS m/z : $[\text{BrM}+\text{H}]^+$ 435, $[\text{BrM}+\text{H}]^+$ 437.

[実施例 101]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 101)

実施例 2 と同様にして、塩化アセチルの代わりにベンゾイルクロリド (0.160 mL, 1.39 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (200 mg, 0.820 mmol) から標記化合物 101 (183 mg, 64%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.60 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.61-7.70 (m, 2H), 8.09-8.18 (m, 2H), 8.62 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 13.01 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.

融点: 270-300 °C (分解)

[実施例 102]

4-フルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-

イル] ベンズアミド (化合物 102)

実施例 2 と同様にして、塩化アセチルの代わりに 4-フルオロベンゾイル=クロリド (0.170 mL, 1.39 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (200 mg, 0.820 mmol) から標記化合物 102 (94.1 mg, 31%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.60 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 5.4, 8.9$ Hz, 2H), 8.62 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 13.07 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 366$.

融点: 270-300 °C (分解).

[実施例 103]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-メトキシベンズアミド (化合物 103)

実施例 2 と同様にして、塩化アセチルの代わりに 4-メトキシベンゾイル=クロリド (0.150 mL, 1.39 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (200 mg, 0.820 mmol) から標記化合物 103 (133 mg, 43%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.86 (s, 3H), 6.61 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.62 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 12.86 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 378$.

融点: 235-245 °C.

[実施例 104]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド (化合物 104)

実施例 2 と同様にして、塩化アセチルの代わりにピバロイル=クロリド (0.170 mL, 1.39 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (200 mg, 0.820 mmol) から標記化合物 104 (107 mg, 40%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.27 (s, 9H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 12.19 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 328$.

融点: 240-241 °C.

[実施例 105]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシピリジン-4-カルボキサミド (化合物 105)

実施例 4 2 と同様に、1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボン酸の代わりに参考例 1 1 で得られる化合物 k を用い、2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾールの代わりに参考例 1 で得られる化合物 a (1.46 g, 6.00 mmol) から標記化合物 1 0 5 (1.93 g, 85%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.94 (s, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 0.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.3, 5.4$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 0.5, 5.4$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 12.96 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.

融点: 285-288 °C.

[実施例 1 0 6]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-2-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 0 6)

実施例 4 2 と同様に、1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボン酸の代わりに参考例 1 2 で得られる化合物 1 を用い、2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾールの代わりに参考例 1 で得られる化合物 a (1.46 g, 6.00 mmol) から標記化合物 1 0 6 (2.41 g, 83%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.76 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.60 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.59 (dd, $J = 1.1, 5.1$ Hz, 1H), 7.67-7.68 (m, 1H), 8.40 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.29 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485.

[実施例 1 0 7]

2-(クロロメチル)-N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 0 7)

実施例 3 と同様に、メトキシ酢酸の代わりに WO03/043636 記載の方法で得られる 2-(クロロメチル)イソニコチン酸 (2.12 g, 12.3 mmol) を用い、参考例 1 で得られる化合物 a (1.50 g, 6.17 mmol) から標記化合物 1 0 7 (1.75 g, 71%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.90 (s, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.81 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

[実施例 1 0 8]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-2-(イ

ミダゾール-1-イルメチル) ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 108)

化合物 107 (150 mg, 0.387 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、イミダゾール (129 mg, 1.89 mmol) を加えて、90°C で 3 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=30:1) で精製することにより、標記化合物 108 (120 mg, 74%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.43 (s, 2H), 6.61 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.46 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.

融点: 239-250 °C.

[実施例 109]

2- {N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -N-メチルアミノメチル} -N- [4- (2-フリル) -5- (4-ピリジル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 109)

化合物 107 (150 mg, 0.387 mmol) を N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン (1 mL) に溶解し、60°C で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=20:1) で精製し、さらにジイソプロピルエーテルで結晶化することにより、標記化合物 109 (70 mg, 40%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.30 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.50-2.54 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 6.46 (dd, J = 1.7, 3.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.64 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.

融点: 203-205 °C.

[実施例 110]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-ピリジル) チアゾール-2-イル] -2- [N- (2-メトキシエチル) -N-メチルアミノメチル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 110)

実施例 109 と同様にして、N, N, N'-トリメチルエチレンジアミンの代わりに N- (2-メトキシエチル) -N-メチルアミン (1 mL) を用い、化合物 107

(150 mg, 0.387 mmol) から標記化合物 1 1 0 (137 mg, 81%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.42 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 6.43 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.75 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.

融点: 195-197 °C.

[実施例 1 1 1]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-2-(4-ヒドロキシピペリジノメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 1 1)

実施例 1 0 8 と同様にして、イミダゾールの代わりに 4-ヒドロキシピペリジンを
用い、化合物 1 0 7 から標記化合物 1 1 1 (92.0 mg, 53%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0.84-0.89 (m, 4H), 1.24-1.37 (m, 4H), 1.60-1.68 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 6.60 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.62 (s, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.73 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.

融点: 203-208 °C.

[実施例 1 1 2]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 1 2)

化合物 1 0 6 (2.10 g, 4.33 mmol) およびアニソール (4.72 mL, 43.4 mmol) を
トリフルオロ酢酸 (7 mL) に懸濁し、65°C で 30 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸
水素ナトリウム水溶液を加えて pH を 8 に調整し、析出した固体を濾取した。得られ
た固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 4 : 1)
で精製することにより、標記化合物 1 1 2 (1.07 g, 68%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.66 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 1.6, 4.0$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J = 1.6, 4.0$ Hz, 2H), 11.98 (br s, 1H), 13.17 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.

融点: 277-281 °C.

[実施例 1 1 3]

1-ベンジル-N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 1

3)

化合物 1 1 2 (146 mg, 0.400 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム (35.2 mg, 0.880 mmol) を加えて、室温で 30 分間攪拌した後、反応混合物に臭化ベンジル (0.0523 mL, 0.440 mmol) を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を水中に注入し、1mol/L 塩酸で pH を 7 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=99:1) で精製することにより、標記化合物 1 1 3 (25.0 mg, 14%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.15 (s, 2H), 6.60 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 1.9, 7.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.17-7.39 (m, 5H), 7.45 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 13.22 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.

融点: 244-248 °C .

[実施例 1 1 4]

N- [4- (2-フリル) -5- (3-メチルピリジン-4-イル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 1 4)

実施例 3 と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにイソニコチン酸を用い、化合物 a の代わりに参考例 1 3 で得られる化合物 m (514 mg, 2.00 mmol) から標記化合物 1 1 4 (502 mg, 73%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.08 (s, 3H), 6.49 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 6.2$ Hz, 2H), 8.49 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.83 (dd, $J = 1.6, 6.2$ Hz, 2H), 13.37 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.

[実施例 1 1 5]

N- [4, 5-ジ (2-フリル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 1 1 5)

参考例 1 4 で得られる化合物 n (300 mg, 0.760 mmol)、トリブチル (2-フリル) スタンナン (0.720 mL, 2.28 mmol)、酸化銀 (0.180 g, 0.760 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.130 g, 0.114 mmol) を DMF (7.6 mL) に懸濁し、60°C で 2 時間、100°C で 15 分間攪拌した。反応混合物を氷冷し、酢酸エチルを加えて析出した酸化銀を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に

10%フッ化カリウム水溶液 (35 mL) を加えて室温で 10 分間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) で精製することにより、標記化合物 1 1 4 (20.6 mg, 8%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.48 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.47-7.66 (m, 3H), 7.49 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 9.59 (br s, 1H).

融点: 156-157 °C.

[実施例 1 1 6]

N- [4- (2-フリル) -5- (2-チエニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 1 1 6)

実施例 1 1 5 と同様にして、トリブチル (2-フリル) スタンナンの代わりにトリブチル (2-チエニル) スタンナン (0.240 mL, 0.750 mmol) を用い、参考例 1 4 で得られる化合物 n (100 mg, 0.250 mmol) から標記化合物 1 1 5 (98.9 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.33 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 3.7, 5.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 1.5, 3.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.5, 5.1$ Hz, 1H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.86-7.94 (m, 2H), 9.59 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.

[実施例 1 1 7]

N- [4- (2-フリル) -5- (1-メチルインドール-2-イル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 1 1 7)

実施例 1 1 5 と同様にして、トリブチル (2-フリル) スタンナンの代わりにトリブチル (1-メチルインドール-2-イル) スタンナン (1.37 mL, 3.78 mmol) を用い、参考例 1 4 で得られる化合物 n (500 mg, 1.26 mmol) から標記化合物 1 1 7 (395 mg, 78%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.55 (s, 3H), 6.05 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.24-7.41 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.50-7.71 (m, 4H), 7.91-7.97 (m, 2H), 9.76 (br s, 1H).

融点: 195-196 °C.

[実施例 1 1 8]

N-〔4- (2-フリル) -5- (2-メチルフェニル) チアゾール-2-イル〕 ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 1 8)

実施例 3 と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにイソニコチン酸を用い、化合物 a の代わりに参考例 1 5 で得られる化合物 o (512 mg, 2.00 mmol) から標記化合物 1 1 8 (482 mg, 67%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.09 (s, 3H), 6.18 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 4H), 7.57 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 1.4, 5.9$ Hz, 2H), 8.82 (dd, $J = 1.4, 5.9$ Hz, 2H), 12.27 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 362$.

〔実施例 1 1 9〕

N-〔4- (2-フリル) -5- (4-メトキシフェニル) チアゾール-2-イル〕 ベンズアミド (化合物 1 1 9)

実施例 1 1 5 と同様にして、トリブチル (2-フリル) スタンナンの代わりにトリブチル (4-メトキシフェニル) スタンナン (1.15 mL, 3.78 mmol) を用い、参考例 1 4 で得られる化合物 n (500 mg, 1.26 mmol) から標記化合物 1 1 9 (137 mg, 29%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.87 (s, 3H), 6.32 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 9.61 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 377$.

融点: 90-98 °C.

〔実施例 1 2 0〕

N-〔4- (2-フリル) -5- (3-メトキシフェニル) チアゾール-2-イル〕 ベンズアミド (化合物 1 2 0)

実施例 1 1 5 と同様にして、トリブチル (2-フリル) スタンナンの代わりにトリブチル (3-メトキシフェニル) スタンナン (1.40 mL, 3.78 mmol) を用い、参考例 1 4 で得られる化合物 n (500 mg, 1.26 mmol) から標記化合物 1 2 0 (245 mg, 52%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.82 (s, 3H), 6.31 (dd, $J = 1.6, 3.3$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.5, 8.2$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 2.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 2.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.5, 8.2$ Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.74 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 377$.

[実施例 1 2 1]

N- [4- (2-フリル) -5- (2-メトキシフェニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 1 2 1)

実施例 1 1 5 と同様にして、トリブチル (2-フリル) スタンナンの代わりにトリブチル (2-メトキシフェニル) スタンナン (1.49 mL, 4.53 mmol) を用い、参考例 1 4 で得られる化合物 n (600 mg, 1.51 mmol) から標記化合物 1 2 1 (181 mg, 33%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.77 (s, 3H), 6.08 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.34-7.55 (m, 5H), 7.86-7.92 (m, 2H), 10.91 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 377$.

[実施例 1 2 2]

N- [4- (2-フリル) -5- (2-トリフルオロメチルフェニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 1 2 2)

実施例 1 1 5 と同様にして、トリブチル (2-フリル) スタンナンの代わりにトリブチル (2-トリフルオロメチルフェニル) スタンナン (1.41 mL, 3.78 mmol) を用い、参考例 1 4 で得られる化合物 n (500 mg, 1.26 mmol) から標記化合物 1 2 2 (313 mg, 60%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 5.88 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.46-7.67 (m, 6H), 7.81-7.87 (m, 1H), 7.91-7.97 (m, 2H), 9.72 (br s, 1H).

融点: 205-206 °C.

[実施例 1 2 3]

N- [4- (2-フリル) -5- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 2 3)

工程 1

参考例 1 6 で得られる化合物 p (259 mg, 1.00 mmol) をメタノール (4 mL) に懸濁させ、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (385 mg, 2.00 mmol) を加えて、30 分間攪拌した。さらに反応混合物にヨウ化メチル (0.185 mL, 3.00 mmol) を加えて、終夜攪拌し、反応液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=9:1) で精製することにより、2-アミノ-4- (2-フリル) -5- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) チアゾール (222 mg, 81 %) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.39 (s, 3H), 6.02 (dd, $J = 2.1, 7.1$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz), 6.63 (dd, $J = 0.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.42 (br s, 2H), 7.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274.

工程 2

工程 1 で得られた 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) チアゾール (222 mg, 0.812 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (199 mg, 1.62 mmol)、PyBOP (926 mg, 1.78 mmol) およびトリエチルアミン (0.497 mL, 3.56 mmol) を加えて、80°C で 1 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=17:3) で精製し、メタノールでリソラリーすることにより、標記化合物 1 2 3 (158 mg, 52%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.46 (s, 3H), 6.21 (dd, $J = 1.6, 7.0$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.82 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.35 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.

融点: 280-282 °C .

[実施例 1 2 4]

N-[5-(1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 2 4)

工程 1

実施例 1 2 3 の工程 1 と同様にして、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用い、参考例 1 6 で得られる化合物 p (259 mg, 1.00 mmol) から 2-アミノ-5-(1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-フリル) チアゾール (0.185 mg, 3.00 mmol) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.67 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.04 (dd, $J = 2.0, 7.1$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.8, 3.4$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 0.9, 3.4$ Hz, 1H), 7.43 (br s, 2H), 7.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 0.9, 1.8$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.

工程 2

工程 1 で得られた 2-アミノ-5-(1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-フリル)チアゾール (167 mg, 0.582 mmol) を DMF (8 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (143 mg, 1.16 mmol)、PyBOP (664 mg, 1.28 mmol) およびトリエチルアミン (0.356 mL, 2.55 mmol) を加えて、80°C で 1 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=17:1) で精製し、メタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリスラリーすることにより、標記化合物 1 2 4 (83.5 mg, 37%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.93 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.23 (dd, J = 1.9, 7.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.6, 4.3 Hz, 2H), 8.82 (dd, J = 1.6, 4.3 Hz, 2H), 13.36 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.

融点: 245-248 °C .

[実施例 1 2 5]

N-[5-(1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 2 5)

工程 1

実施例 1 2 3 工程 1 と同様にして、ヨウ化メチルの代わりに臭化ベンジルを用い、参考例 1 6 で得られる化合物 p (259 mg, 1.00 mmol) から 2-アミノ-5-(1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-フリル)チアゾール (289 mg, 83%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.02 (s, 2H), 6.07 (dd, J = 2.1, 7.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H), 7.46 (br s, 2H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.

工程 2

実施例 1 2 4 の工程 2 と同様にして、2-アミノ-5-(1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-フリル)チアゾールの代わりに工程 1 で得られた 2-アミノ-5-(1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-フリル)チアゾール (289 mg, 0.827 mmol) から標記化合物 1 2 5 (42.6 mg, 11%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.13 (s, 2H), 6.26 (dd, $J = 1.9, 7.0$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 7.74 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 1.6, 5.9$ Hz, 2H), 8.81 (dd, $J = 1.6, 5.9$ Hz, 2H), 13.36 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.

融点: 137-140 °C .

[実施例 1 2 6]

N-[4-(2-フリル)-5-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 2 6)

工程 1

参考例 1 7 で得られる化合物 q (259 mg, 1.00 mmol) およびナトリウムメトキシド (119 mg, 2.20 mmol) をメタノール (6 mL) に懸濁させ、室温で 40 分間攪拌した。さらに反応混合物にヨウ化メチル (0.218 mL, 3.50 mmol) を加えて終夜攪拌し、反応液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=4:1) で精製して、2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル)チアゾール (203 mg, 74%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.44 (s, 3H), 6.38 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.48 (m, 2H), 7.15 (br s, 2H), 7.34 (dd, $J = 2.6, 9.2$ Hz, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274.

工程 2

工程 1 で得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル)チアゾール (200 mg, 0.732 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (180 mg, 1.46 mmol)、PyBOP (838 mg, 1.61 mmol) およびトリエチルアミン (0.449 mL, 3.21 mmol) を加えて、80°C で 1 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=17:1) で精製し、メタノールでリンスすることにより、標記化合物 1 1 1 (155 mg, 56%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.49 (s, 3H), 6.46 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 2.7, 9.4$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 8.20 (dd,

$J = 1.6, 4.3 \text{ Hz}, 2\text{H}), 13.22 \text{ (br s, 1H)}$.

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 379.

融点: $294-295^\circ\text{C}$.

[実施例 1 2 7]

N- [5- (1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 2 7)

工程 1

実施例 1 2 6 の工程 1 と同様にして、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用い、参考例 1 7 で得られる化合物 q (259 mg, 1.00 mmol) から 2-アミノ-5- (1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル) -4- (2-フリル) チアゾール (287 mg, 100 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.22 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 3.92 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 6.38 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.45-6.50 (m, 2H), 7.16 (br s, 2H), 7.34 (dd, $J = 2.6, 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 288.

工程 2

工程 1 で得られた 2-アミノ-5- (1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル) -4- (2-フリル) チアゾール (287 mg, 1.00 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (246 mg, 2.00 mmol)、PyBOP (1.14 g, 2.20 mmol) およびトリエチルアミン (0.613 mL, 4.40 mmol) を加えて、 80°C で 1 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=17:1) で精製し、メタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリスラリーすることにより、標記化合物 1 2 7 (99.0 mg, 25%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.26 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 3.97 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.45 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J = 2.7, 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.04 (dd, $J = 1.6, 4.3 \text{ Hz}$, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.3 \text{ Hz}$, 2H), 13.24 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 393.

融点: $285-289^\circ\text{C}$.

[実施例 1 2 8]

N- [5- (1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル) -

4-((2-フリル)チアゾール-2-イル)ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 128)

工程 1

実施例 126 の工程 1 と同様にして、ヨウ化メチルの代わりに臭化ベンジルを用い、参考例 17 で得られる化合物 q (259 mg, 1.00 mmol) から 2-アミノ-5-(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-5-イル)-4-((2-フリル)チアゾール) (349 mg, 100%) を得た。

工程 2

工程 1 で得られる 2-アミノ-5-(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-5-イル)-4-((2-フリル)チアゾール) (349 mg, 1.00 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (246 mg, 2.00 mmol)、PyBOP (1.14 g, 2.20 mmol) およびトリエチルアミン (0.613 mL, 4.40 mmol) を加えて、80°C で 1 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=17:1) で精製し、メタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリサラリーすることにより、標記化合物 128 (128 mg, 28%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.16 (s, 2H), 6.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H), 7.49 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 2H), 13.25 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.

融点: 215-218 °C.

[実施例 129]

N-[5-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)-4-((2-フリル)チアゾール-2-イル)ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 129)

参考例 18 で得られる化合物 r (660 mg, 2.30 mmol) を DMF (8 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (1.70 g, 13.8 mmol)、EDC 塩酸塩 (2.64 g, 13.8 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (2.11 g, 6.66 mmol) を加えて、80°C で 3 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=19:1) で精製し、メタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリサラリーすることにより、標記化合物 129 (442 mg, 49%) を淡茶色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.16 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 3.22 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.32 (dd, $J = 1.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.38-6.42 (m, 2H), 6.75 (dd, $J = 1.4, 9.2$ Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.88 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H)

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.

融点: > 300 °C.

[実施例 130]

N- [5- (1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 130)

実施例 3 と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにイソニコチン酸を用い、化合物 a の代わりに参考例 19 で得られる化合物 s (186 mg, 0.588 mmol) から標記化合物 130 (200 mg, 87%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.40 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.

融点: 235-239 °C.

[実施例 131]

N- [4- (2-フリル) -5- (1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 131)

実施例 3 と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにイソニコチン酸を用い、化合物 a の代わりに参考例 20 で得られる化合物 t (162 mg, 0.539 mmol) から標記化合物 131 (157 mg, 72%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.32-1.34 (m, 6H), 5.17-5.22 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 8.85 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 13.3 (s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.

融点: 190-194 °C.

[実施例 132]

2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -4- (2-フリル) チアゾール-5-カルボン酸エチル (化合物 132)

参考例 8 と同様にして、参考例 7 で得られる化合物 g の代わりに参考例 5 で得られる化合物 e (4.89 g, 20.5 mmol) から標記化合物 1 3 2 (5.12 g, 74%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 4.35 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 0.3, 3.5$ Hz, 1H), 9.43 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.

[実施例 1 3 3]

2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (2-フリル) チアゾール-5-カルボン酸 (化合物 1 3 3)

実施例 9 5 と同様にして、化合物 2 4 の代わりに化合物 1 3 2 (5.12 g, 15.1 mmol) から標記化合物 1 3 3 (4.65 g, 99%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50 (s, 9H), 6.61 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 12.00 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311.

[実施例 1 3 4]

2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (2-フリル) - N-メトキシ-N-メチルチアゾール-5-カルボキサミド (化合物 1 3 4)

実施例 9 6 と同様にして、モルホリンの代わりに N, O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩を用い、化合物 9 5 の代わりに化合物 1 3 3 (4.65 g, 15.0 mmol) から標記化合物 1 3 4 (2.59 g, 49%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.46 (s, 9H), 3.34 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 6.47 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 9.23 (br s, 1H).

[実施例 1 3 5]

N - [5-ベンゾイル-4 - (2-フリル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 1 3 5)

化合物 1 3 4 (10.7 g, 30.3 mmol) を THF (240 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、0°C で 2.0mol/L 塩化フェニルマグネシウムの THF 溶液 (60.6 mL, 121 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1) で精製することにより、標記化合物 1 3 5 (6.18 g, 55%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.49 (s, 9H), 6.38 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J =$

3.5 Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.36-7.53 (m, 3H), 7.76-7.78 (m, 2H).

[実施例 136]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=フェニル=ケトン (化合物 136)

化合物 135 (6.18 g, 16.7 mmol) をトリフルオロ酢酸 (17 mL) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:4) で精製することにより、標記化合物 136 (4.39 g, 97%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.40 (dd, $J = 1.8$, 3.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 0.7$, 3.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 0.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 3H), 8.00 (s, 2H).

[実施例 137]

N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド (化合物 137)

化合物 136 (150 mg, 0.555 mmol) を DMF (2.5 mL) に溶解し、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 (116 mg, 1.11 mmol)、EDC 塩酸塩 (313 mg, 1.11 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (170 mg, 1.11 mmol) を加えて、50°C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製することにより、標記化合物 137 (158 mg, 80%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.63 (s, 6H), 6.44 (dd, $J = 1.8$, 3.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 0.7$, 3.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.39-7.53 (m, 3H), 7.78-7.82 (m, 2H), 10.6 (s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.

融点: 153-154 °C.

[実施例 138]

N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-1-ヒドロキシシクロプロパンカルボキサミド化合物 138)

実施例 137 と同様にして、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸の代わりに 1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸を用い、化合物 136 (150 mg, 0.555 mmol) から標記化合物 138 (151 mg, 77%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.26-1.32 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 6.41 (dd, $J = 1.8$, 3.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 0.7$, 3.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 0.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.77-7.80 (m, 2H), 10.31 (s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.

融点: 202-205 °C.

[実施例 139]

N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)ベンズアミド (化合物 139)

工程 1

イソフタル酸メチル (2.00 g, 11.1 mmol) を THF (60 mL) に溶解し、2.0 mol/L ジメチルアミンのメタノール溶液 (11.1 mL, 22.2 mmol)、EDC 塩酸塩 (4.27 g, 22.2 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (3.40 g, 22.2 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:3) で精製することにより、3-(N,N-ジメチルカルバモイル)安息香酸メチル (2.30 g, 100%) を得た。

工程 2

工程 1 で得られる 3-(N,N-ジメチルカルバモイル)安息香酸メチル (2.30 g, 11.1 mmol) をメタノールと水の混合溶媒 (1:1) (50 mL) に溶解し、水酸化リチウム-水和物 (932 mg, 22.2 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 3mol/L 塩酸を加えて pH を 3 に調整し、析出した固体を濾取し、3-(N,N-ジメチルカルバモイル)安息香酸 (2.12 g, 99%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.89 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 7.36-7.37 (m, 2H), 7.89-7.95 (m, 2H).

工程 3

実施例 137 と同様にして、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸の代わりに、工程 2 で得られる 3-(N,N-ジメチルカルバモイル)安息香酸を用い、化合物 136 (184 mg, 0.680 mmol) から標記化合物 139 (138 mg, 46%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.94 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 6.50 (dd, $J = 1.8$, 3.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 0.8$, 3.5 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.56-7.73 (m, 5H), 8.16-8.20 (m, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386.

融点: 222-224 °C.

[実施例 1 4 0]

2-クロロメチル-N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 4 0)

実施例 1 3 7 と同様に、2-ヒドロキシー-2-メチルプロパン酸の代わりに WO03/043636 に記載の方法で得られる 2-クロロメチルイソニコチン酸を用い、化合物 1 3 6 (500 mg, 1.85 mmol) から標記化合物 1 4 0 (712 mg, 91%) を得た。
 ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 4.69 (s, 2H), 6.22 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.39-7.64 (m, 4H), 7.81-7.85 (m, 3H), 8.66-8.68 (m, 1H).

[実施例 1 4 1]

N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 4 1)

化合物 1 4 0 (100 mg, 0.236 mmol) を 2.0mol/L ジメチルアミンのメタノール溶液 (2 mL) に溶解し、終夜攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 1 4 1 (42.0 mg, 41%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.30 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 6.30 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.65 (dd, $J = 1.5, 5.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 8.72 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.

融点: 205-209 °C.

[実施例 1 4 2]

N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノメチル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 4 2)

実施例 1 4 1 と同様に、2.0mol/L ジメチルアミンのメタノール溶液の代わりに N, N, N'-トリメチルエチレンジアミンを用い、化合物 1 4 0 (170 mg, 0.401 mmol) から標記化合物 1 4 2 (90.7 mg, 46%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.31 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 6.42 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.88 (dd, $J = 1.9, 5.1$ Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.62 (dd, $J = 0.8, 5.1$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 490.

[実施例 1 4 3]

N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノメチル]ピリジン-4-カルボキサミド二塩酸塩 (化合物 1 4 3)

実施例 1 4 1 と同様にして、2.0mol/L ジメチルアミンのメタノール溶液の代わりに N-(2-メトキシエチル)-N-メチルエチレンジアミンを用い、化合物 1 4 0 (170 mg, 0.401 mmol) から標記化合物のフリー体を得た。得られたフリー体を 4mol/L 塩化水素の酢酸エチルで処理することにより、標記化合物 1 4 3 (182 mg, 83%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.87 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.41 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.48 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 8.11 (dd, $J = 1.6, 5.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 477.

[実施例 1 4 4]

N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-(モルホリノメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 4 4)

実施例 1 4 1 と同様にして、2.0mol/L ジメチルアミンのメタノール溶液の代わりにモルホリンを用い、化合物 1 4 0 (100 mg, 0.236 mmol) から標記化合物 1 4 4 (52.0 mg, 49%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.52-2.53 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.72-3.75 (m, 4H), 6.29 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.62 (dd, $J = 1.8, 5.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 2H), 8.72 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 475.

融点: 212-213 °C

[実施例 1 4 5]

N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 4 5)

実施例 1 3 7 と同様にして、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸の代わりに 2-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]ピリジン-4-カルボン酸を用い、化合物 1 3 6 (100 mg, 0.370 mmol) から標記化合物 1 4 5 (40.0 mg, 23%)

を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.13 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 6.35 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 1.3, 5.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 10.70 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.

融点: 145-147 °C.

[実施例 1 4 6]

N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-ピペリジノピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 4 6)

実施例 1 3 7 と同様にして、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸の代わりに2-ピペリジノイソニコチン酸を用い、化合物 1 3 6 (100 mg, 0.370 mmol) から標記化合物 1 4 6 (89.0 mg, 52%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55-1.64 (m, 6H), 3.61-3.65 (m, 4H), 6.51 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 4H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 8.27 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 13.38 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459.

融点: 195-198 °C.

[実施例 1 4 7]

2-クロロ-N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-5-カルボキサミド (化合物 1 4 7)

実施例 1 3 7 と同様にして、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸の代わりに6-クロロニコチン酸を用い、化合物 1 3 6 (500 mg, 1.85 mmol) から標記化合物 1 4 7 (583 mg, 77%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.31 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 2H), 8.16 (dd, $J = 2.6, 8.1$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H).

[実施例 1 4 8]

N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-モルホリノ-5-ピリジンカルボキサミド (化合物 1 4 8)

化合物 1 4 7 (100 mg, 0.244 mmol) をモルホリン (1 mL) に溶解し、80°Cで1時間攪拌した。反応系に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製することにより、標記化合物 1 4 8（81.0 mg, 72%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.67-3.70 (m, 4H), 3.80-3.83 (m, 4H), 6.37 (dd, $J = 1.8$, 3.7 Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.97 (dd, $J = 2.6$, 9.2 Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 10.02 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.

[実施例 1 4 9]

N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-カルボキサミド (化合物 1 4 7)

実施例 1 3 7 と同様にして、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸の代わりに 6-ヒドロキシニコチン酸を用い、化合物 1 3 6 (500 mg, 1.85 mmol) から標記化合物 1 4 9 (180 mg, 25%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.41 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 1.8$, 3.5 Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 2H), 8.02 (dd, $J = 2.8$, 9.7 Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392.

融点: > 300 °C.

[実施例 1 5 0]

N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-カルボキサミド (化合物 1 5 0)

化合物 1 4 9 (100 mg, 0.255 mmol) を DMF (1.2 mL) に溶解し、55%水素化ナトリウム (22.0 mg, 0.511 mmol) およびヨウ化メチル (0.0159 mL, 0.255 mmol) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルでリソラリーすることにより、標記化合物 1 5 0 (71.0 mg, 68%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.99 (s, 3H), 6.45 (dd, $J = 1.8$, 3.5 Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.

融点: 220-225 °C.

[実施例 1 5 1]

N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-1-エチル-2

ーオキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-5-カルボキサミド (化合物 1 5 1)

実施例 1 3 7 と同様にして、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸の代わりに、参考例 2 1 で得られる化合物 u を用い、化合物 1 3 6 (100 mg, 0.370 mmol) から標記化合物 1 5 1 (70.0 mg, 45%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.00 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.27 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.69 (dd, $J = 2.6, 9.5$ Hz, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 8.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 11.28 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.

融点: 109-114 °C.

[実施例 1 5 2]

N- [5-ベンゾイル-4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] -2-オキソ-1- (ピリジン-4-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-5-カルボキサミド (化合物 1 5 2)

実施例 1 3 7 と同様にして、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸の代わりに参考例 2 2 で得られる化合物 v を用い、化合物 1 3 6 (100 mg, 0.370 mmol) から標記化合物 1 5 2 (75.0 mg, 42%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.22 (s, 2H), 6.49 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 8.10 (dd, $J = 2.5, 9.6$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 13.01 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483.

融点: 270-275 °C.

[実施例 1 5 3]

N- [5-ベンゾイル-4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリダジン-4-カルボキサミド (化合物 1 5 3)

実施例 1 3 7 と同様にして、2-ヒドロキシ-2-プロパン酸の代わりにピリダジン-4-カルボン酸を用い、化合物 1 3 6 (150 mg, 0.555 mmol) から標記化合物 1 5 3 (154 mg, 74%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.49 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H), 8.22-8.25 (m, 1H), 9.51-9.53 (m, 1H), 9.71-9.73 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.

融点: 225-248 °C.

[実施例 1 5 4]

N- [4- (2-フリル) -5- (2-メチルベンゾイル) チアゾール-2-イル]
カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 1 5 4)

工程 1

フェノール (2.00 g, 12.3 mmol) を THF (40 mL) に溶解し、0°C で 55% 水素化ナトリウム (1.02 g, 23.4 mmol) を加えて、0°C で 30 分間攪拌した。反応混合物に 2-メチルベンゾイル=クロリド (4.16 mL) の THF 溶液 (10 mL) を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=9:1) で精製することにより、2-メチル安息香酸フェニル (2.88 g, 64%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.68 (s, 3H), 7.15-7.35 (m, 5H), 7.37-7.51 (m, 3H), 8.16 (dd, $J = 1.9, 5.1$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 213.

工程 2

参考例 8 で得られる化合物 h (520 mg, 1.51 mmol) を THF (4 mL) に溶解し、-78°C、アルゴン気流下で 1.58 mol/L *n*-ブチルリチウムの *n*-ヘキサン溶液 (2.10 mL, 3.32 mmol) を加えて、-78°C で 10 分間攪拌した。反応液に工程 1 で得られた 2-メチル安息香酸フェニル (960 mg, 4.52 mmol) の THF 溶液 (4 mL) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:2) で精製することにより、標記化合物 1 5 4 (250 mg, 43%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.48 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 6.45 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.13-7.40 (m, 5H), 7.50-7.55 (m, 1H), 8.86 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.

[実施例 1 5 5]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾール-5-イル=2-メチルフェニル=ケトン (化合物 1 5 5)

実施例 1 3 6 と同様にして、化合物 1 3 5 の代わりに化合物 1 5 4 (250 mg, 0.650 mmol) から標記化合物 1 5 5 (132 mg, 30%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.37 (s, 3H), 6.40 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.05-7.30 (m, 4H), 7.39 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.05 (br s, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 285.

[実施例 1 5 6]

N- [4- (2-フリル) -5- (2-メチルベンゾイル) チアゾール-2-イル]
ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 5 6)

実施例 3 と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにイソニコチン酸を用い、エタノールでリストラリーすることにより、化合物 a の代わりに化合物 1 5 5 (160 mg, 0.561 mmol) から標記化合物 1 5 6 (120 mg, 55%) を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.31 (s, 3H), 6.52 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 2H), 8.83 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 2H), 13.58 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 390.

[実施例 1 5 7]

N- [4- (2-フリル) -5- (3-メチルベンゾイル) チアゾール-2-イル]
カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 1 5 7)

実施例 1 5 4 と同様にして、2-メチルベンゾイル=クロリドの代わりに 3-メチルベンゾイル=クロリドを用い、参考例 8 で得られる化合物 h (520 mg, 1.51 mmol) から標記化合物 1 5 7 (180 mg, 31%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.52 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 6.39 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.53-7.59 (m, 2H), 8.55 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 385.

[実施例 1 5 8]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾール-5-イル=3-メチルフェニル=ケトン
(化合物 1 5 8)

実施例 1 3 6 と同様にして、化合物 1 3 5 の代わりに化合物 1 5 7 (180 mg, 0.468 mmol) から標記化合物 1 5 8 (133 mg, 100%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.25 (s, 3H), 6.41 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 6H), 7.98 (br s, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 285.

[実施例 1 5 9]

N- [4- (2-フリル) -5- (3-メチルベンゾイル) チアゾール-2-イル]
ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 5 9)

実施例 3 と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにイソニコチン酸を用い、エタノールでリストラリーすることにより、化合物 a の代わりに化合物 1 5 8 (133 mg, 0.468 mmol) から標記化合物 1 5 9 (97.0 mg, 51%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.35 (s, 3H), 6.54 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.23 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.30-7.43 (m, 3H), 7.62 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.61 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.

[実施例 160]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 160)

実施例 99 と同様に、臭化フェニルマグネシウムに代わって 1.0mol/L p-トルイルマグネシウムブロミドの THF 溶液を用い、メタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリソラリーすることにより、化合物 98 (200 mg, 0.558 mmol) から標記化合物 160 (113 mg, 52%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.37 (s, 3H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz, 2H), 13.58 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.

[実施例 161]

N-[4-(2-フリル)-5-(2-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 161)

実施例 154 と同様に、2-メチルベンゾイル=クロリドに代わって 2-メトキシベンゾイル=クロリドを用い、参考例 8 で得られる化合物 h (520 mg, 1.51 mmol) から標記化合物 161 (360 mg, 67%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.48 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 6.45 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.83-6.92 (m, 1H), 6.97 (ddd, $J = 0.8, 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 1H), 8.78 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

[実施例 162]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-メトキシフェニル=ケトン (化合物 162)

実施例 136 と同様に、化合物 135 の代わりに化合物 161 (360 mg, 1.01 mmol) から標記化合物 162 (223 mg, 73%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.64 (s, 3H), 6.42 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.88-7.04 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.97 (br s, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301.

[実施例 163]

N-[4-(2-フリル)-5-(2-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 6 3)

実施例 3 と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにイソニコチン酸を用い、エタノールでリストラリーすることにより、化合物 a の代わりに化合物 1 6 2 (223 mg, 0.741 mmol) から標記化合物 1 6 3 (220 mg, 73%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.67 (s, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.6, 7.5$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 1.6, 7.5, 8.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 8.82 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 13.55 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.

[実施例 1 6 4]

N-[4-(2-フリル)-5-(3-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 6 4)

実施例 9 9 と同様にして、臭化フェニルマグネシウムの代わりに 1.0mol/L m -メトキシフェニルマグネシウムブロミドの THF 溶液を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリストラリーすることにより、化合物 9 8 (200 mg, 0.558 mmol) から標記化合物 1 6 4 (165 mg, 72%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.75 (s, 3H), 6.53 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.17 (ddd, $J = 1.1, 2.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.59 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.

[実施例 1 6 5]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 6 5)

実施例 9 9 と同様にして、臭化フェニルマグネシウムの代わりに 0.5mol/L p -メトキシフェニルマグネシウムブロミドの THF 溶液を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリストラリーすることにより、化合物 9 8 (200 mg, 0.558 mmol) から標記化合物 1 6 5 (121 mg, 53%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.09 (s, 3H), 6.53 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.54 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.

[実施例 1 6 6]

N-[5-(2-フルオロベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]
カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 1 6 6)

実施例 1 5 4 と同様にして、2-メチルベンゾイル=クロリドの代わりに 2-フル
オロベンゾイル=クロリドを用い、参考例 8 で得られる化合物 h (520 mg, 1.51
mmol) から標記化合物 1 6 6 (360 mg, 62%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 9H), 6.43 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J = 1.1, 8.7, 9.5$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 1.1, 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H),
7.39-7.48 (m, 2H), 7.53 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 8.56 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.

[実施例 1 6 7]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-フルオロフェニル=ケ
トン (化合物 1 6 7)

実施例 1 3 6 と同様にして、化合物 1 3 5 の代わりに化合物 1 6 6 (280 mg, 0.722
mmol) から標記化合物 1 6 7 (190 mg, 92%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.40 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz,
1H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 3.0, 3.8$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz,
1H), 7.36-7.49 (m, 2H), 8.17 (br s, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289.

[実施例 1 6 8]

N-[5-(2-フルオロベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]
ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 6 8)

実施例 3 と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにイソニコチン酸を用い、ジエチル
エーテルでリソラリーすることにより、化合物 a の代わりに化合物 1 6 7 (190 mg,
0.659 mmol) から標記化合物 1 6 8 (207 mg, 80%) を褐色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.46 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H),
7.36-7.46 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 8.63 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394

[実施例 1 6 9]

N-[5-(3-フルオロベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]
ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 6 9)

実施例 9 9 と同様にして、臭化フェニルマグネシウムの代わりに 0.5mol/L m-フ
ルオロフェニルマグネシウムブロミドの THF 溶液を用い、ジエチルエーテルでリス

ラリすることにより、化合物 98 (200 mg, 0.558 mmol) から標記化合物 169 (70.0 mg, 32%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.40-7.55 (m, 5H), 8.03 (dd, $J = 1.5, 4.2$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.5, 4.2$ Hz, 2H), 13.64 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.

[実施例 170]

N-[5-(4-フルオロベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 170)

実施例 99 と同様にして、臭化フェニルマグネシウムの代わりに 1.0mol/L p-フルオロフェニルマグネシウムブロミドの THF 溶液を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリスラリすることにより、化合物 98 (200 mg, 0.558 mmol) から標記化合物 170 (132 mg, 60%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.53 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 1.9, 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J = 1.9, 5.4, 8.9$ Hz, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.9, 4.6$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.9, 4.6$ Hz, 2H), 13.60 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.

[実施例 171]

N-[5-(2-クロロベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 171)

実施例 154 と同様にして、2-メチルベンゾイル=クロリドの代わりに 2-クロロベンゾイル=クロリドを用い、参考例 8 で得られる化合物 h (520 mg, 1.51 mmol) から標記化合物 166 (290 mg, 48%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.48 (s, 9H), 6.48 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.20-7.42 (m, 6H), 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.87 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{C}^{35}\text{ClM}+\text{H}]^+$ 405, $[\text{C}^{37}\text{ClM}+\text{H}]^+$ 407.

[実施例 172]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-クロロフェニル=ケトン (化合物 172)

実施例 136 と同様にして、化合物 135 の代わりに化合物 171 (290 mg, 0.716 mmol) から標記化合物 172 (161 mg, 73%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.42 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.26-7.47 (m, 5H), 8.19 (br s, 2H).

APCIMS m/z: [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^{+}$ 305, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^{+}$ 307.

[実施例 1 7 3]

N- [5- (2-クロロベンゾイル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル]
ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 7 3)

実施例 3 と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにイソニコチン酸を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリスラリーすることにより、化合物 a の代わりに化合物 1 7 2 (161 mg, 0.529 mmol) から標記化合物 1 7 3 (110 mg, 50%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 3.2, 6.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.65 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.69 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^{+}$ 410, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^{+}$ 412.

[実施例 1 7 4]

N- [5- (3-クロロベンゾイル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル]
ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 7 4)

実施例 9 9 と同様にして、臭化フェニルマグネシウムの代わりに 0.5mol/L m-クロロフェニルマグネシウムブロミドの THF 溶液を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリスラリーすることにより、化合物 9 8 (200 mg, 0.558 mmol) から標記化合物 1 7 4 (124 mg, 54%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.53 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.63 (br s, 1H)

ESIMS m/z: [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^{+}$ 410, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^{+}$ 412.

[実施例 1 7 5]

N- [5- (4-クロロベンゾイル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル]
ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 7 5)

実施例 9 9 と同様にして、臭化フェニルマグネシウムの代わりに 1.0mol/L p-クロロフェニルマグネシウムブロミドの THF 溶液を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリスラリーすることにより、化合物 9 8 (200 mg, 0.558 mmol) から標記化合物 1 7 5 (141 mg, 61%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 13.63 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [$^{35}\text{ClM}-\text{H}$] $^{-}$ 408, [$^{37}\text{ClM}-\text{H}$] $^{-}$ 410.

[実施例 176]

N-[5-(2-シアノベンゾイル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]
カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 176)

工程 1

2-シアノ安息香酸 (1.00 g, 6.80 mmol)、フェノール (576 mg, 6.12 mmol) および PyBOP (3.90 g, 7.48 mmol) を DMF (12 mL) に溶解し、トリエチルアミン (2.10 mL, 15.0 mmol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：2) で精製することにより、2-シアノ安息香酸フェニル (1.24 g, 82%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.31-7.39 (m, 3H), 7.41-7.55 (m, 2H), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.08-8.14 (m, 1H), 8.33-8.38 (m, 1H).

ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 224.

工程 2

参考例 8 で得られる化合物 h (520 mg, 1.51 mmol) を THF (4 mL) に溶解し、 -78°C 、アルゴン気流下で、1.58 mol/L n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (2.10 mL, 3.32 mmol) を加えて、 -78°C で 10 分間攪拌した。反応液に工程 1 で得られた 2-シアノ安息香酸フェニル (1.00 g, 4.52 mmol) の THF 溶液 (4 mL) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：2) で精製することにより、標記化合物 176 (355 mg, 60%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.52 (s, 9H), 6.39 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.50-7.65 (m, 3H), 7.67-7.75 (m, 1H), 8.54 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.

[実施例 177]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-シアノフェニル=ケトン (化合物 177)

実施例 136 と同様にして、化合物 135 の代わりに化合物 176 (355 mg, 0.900 mmol) から標記化合物 177 (157 mg, 59%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.38 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.83-7.88

(m, 1H), 8.29 (br s, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 296.

[実施例 178]

N- [5- (2-シアノベンゾイル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル]
ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 178)

実施例 3 と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにイソニコチン酸を用い、メタノールでリストラリーすることにより、化合物 a の代わりに化合物 177 (157 mg, 0.532 mmol) から標記化合物 178 (90.6 mg, 43%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 6.50 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 3H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 1.6, 4.3 Hz, 2H), 8.84 (dd, J = 1.6, 4.3 Hz, 2H), 13.70 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401.

[実施例 179]

N- [5- (3-シアノベンゾイル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル]
カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 179)

実施例 176 と同様にして、2-シアノ安息香酸の代わりに 3-シアノ安息香酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (520 mg, 1.51 mmol) から標記化合物 179 (290 mg, 48%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.54 (s, 9H), 6.40 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 1.3, 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 1.3, 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.51 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 396.

[実施例 180]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾール-5-イル=3-シアノフェニル=ケトン
(化合物 180)

実施例 136 と同様にして、化合物 135 の代わりに化合物 179 (290 mg, 0.733 mmol) から標記化合物 180 (155 mg, 72%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 6.41 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 1.3, 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.3, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 1.3, 1.3, 7.8 Hz, 1H), 8.17 (br s, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 296.

[実施例 181]

N- [5- (3-シアノベンゾイル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル]
ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 181)

実施例 3 と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにイソニコチン酸を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリソラリーすることにより、化合物 a の代わりに化合物 180 (161 mg, 0.529 mmol) から標記化合物 181 (110 mg, 50%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.51 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.96-8.08 (m, 5H), 8.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 13.66 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

[実施例 182]

N- [5- (4-シアノベンゾイル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル]
カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 182)

実施例 176 と同様にして、2-シアノ安息香酸の代わりに 4-シアノ安息香酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (520 mg, 1.51 mmol) から標記化合物 182 (321 mg, 54%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 9H), 6.39 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 1.9, 8.6$ Hz, 2H), 7.79 (dd, $J = 1.9, 8.6$ Hz, 2H), 8.79 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.

[実施例 183]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾール-5-イル=4-シアノフェニル=ケトン (化合物 183)

実施例 136 と同様にして、化合物 135 の代わりに化合物 182 (290 mg, 0.716 mmol) から標記化合物 183 (161 mg, 73%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.41 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 1.9, 8.1$ Hz, 2H), 7.78 (dd, $J = 1.9, 8.1$ Hz, 2H), 8.18 (br s, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296.

[実施例 184]

N- [5- (4-シアノベンゾイル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル]
ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 184)

実施例 3 と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにイソニコチン酸を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリソラリーすることにより、化合物 a の代わりに

化合物 183 (129 mg, 0.438 mmol) から標記化合物 181 (130 mg, 77%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.52 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 2H), 7.91 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.9, 4.6$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.9, 4.6$ Hz, 2H), 13.67 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

[実施例 185]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 185)

工程 1

ピコリン酸 (1.00 g, 8.12 mmol) を DMF (40 mL) に溶解し、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.58 g, 16.2 mmol)、EDC 塩酸塩 (3.12 g, 16.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (2.48 mg, 16.2 mmol) およびトリエチルアミン (2.25 mL, 16.2 mmol) を加えて、50°C で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:4) で精製することにより、N-メトキシ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (988 mg, 73%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.39 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H).

工程 2

参考例 8 で得られる化合物 h (500 mg, 1.45 mmol) を THF (7.5 mL) に溶解し、-78°C、アルゴン気流下で 1.58 mol/L n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (2.02 mL, 3.19 mmol) を加えて、反応液を -78°C で 15 分間攪拌した。反応混合物に工程 1 で得られる N-メトキシ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド (723 mg, 4.35 mmol) を加えて、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製することにより、標記化合物 185 (286 mg, 53%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.46 (s, 9H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.14-8.17

(m, 1H), 8.70-8.71 (m, 1H).

[実施例 186]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-ピリジル=ケトン (化合物 186)

化合物 185 (286 mg, 0.770 mmol) をトリフルオロ酢酸 (2 mL) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:4) で精製することにより、標記化合物 186 (208 mg, 99%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.03 (br s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.60-8.61 (m, 1H).

[実施例 187]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 187)

化合物 186 (209 mg, 0.770 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (190 mg, 1.54 mmol)、EDC 塩酸塩 (296 mg, 1.54 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (236 mg, 1.54 mmol) を加えて、50°C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて、析出した固体を濾取し、エタノールでリンスすることにより、標記化合物 187 (211 mg, 72%) を黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.09-8.11 (m, 2H), 8.71-8.74 (m, 1H), 8.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 13.5 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.

融点: 218-227 °C.

[実施例 188]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド (化合物 188)

化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) をピリジン (3.7 mL) に溶解し、塩化アセチル (0.130 mL, 1.89 mmol) および N, N-ジメチルアミノピリジン (6.75 mg, 0.0553 mmol) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製することにより、標記化合物 188 (233 mg, 67%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.20 (s, 3H), 6.57 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.2, 11.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 11.3, 11.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.72 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 314$.

融点: 216-217 °C.

[実施例 189]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ブタンアミド (化合物 189)

実施例 188 と同様にして、塩化アセチルの代わりにブチリル=クロリド (0.200 mL, 1.89 mmol) を用い、化合物 186 (288 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 189 (297 mg, 78%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.68-1.84 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.6, 7.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.60 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 342$.

融点: 148-149 °C.

[実施例 190]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド (化合物 190)

実施例 188 と同様にして、塩化アセチルの代わりにピバロイル=クロリド (0.230 mL, 1.89 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 190 (380 mg, 96%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.36 (s, 9H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.10 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 356$.

融点: 186-187 °C.

[実施例 191]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物 191)

実施例 188 と同様にして、塩化アセチルの代わりにシクロプロパンカルボニル=クロリド (0.170 mL, 1.89 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) か

ら標記化合物 1 9 1 (405 mg, 100%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.82-0.92 (m, 2H), 1.12-1.21 (m, 2H), 1.37-1.48 (m, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 7.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.7 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 10.91 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.

融点: 191-192 °C.

[実施例 1 9 2]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -1-メチルシクロプロパンカルボキサミド (化合物 1 9 2)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 1-メチルシクロプロパンカルボン酸 (221 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 1 9 2 (305 mg, 78%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0.77-0.84 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 6.61 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.60-7.69 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.01-8.10 (m, 2H), 8.64-8.69 (m, 1H), 12.14 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.

融点: 195-196 °C.

[実施例 1 9 3]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] シクロブタンカルボキサミド (化合物 1 9 3)

実施例 1 8 8 と同様にして、塩化アセチルの代わりにシクロブタンカルボニル=クロリド (0.210 mL, 1.89 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 1 9 3 (348 mg, 89%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.77-2.38 (m, 6H), 3.33-3.48 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.61-7.71 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.01-8.10 (m, 2H), 8.68 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 12.56 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.

融点: 165-170 °C.

[実施例 1 9 4]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド (化合物 1 9 4)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 4-テトラヒドロピランカルボン酸 (288 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から

標記化合物 194 (169 mg, 39%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.62-1.98 (m, 4H), 2.44-2.64 (m, 1H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.95-4.07 (m, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 1.1, 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.88 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 1.6, 3.8$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J = 0.8, 1.1, 7.8$ Hz, 1H), 8.72 (ddd, $J = 0.8, 1.6, 4.9$ Hz, 1H), 9.67 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.

融点: 234-235 °C.

[実施例 195]

1-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 195)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (5.07 g, 22.2 mmol) を用い、化合物 186 (3.00 g, 11.1 mmol) から標記化合物 195 (5.58 g, 100%) を淡黄色油状物質として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.30-1.59 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.81-1.93 (m, 2H), 2.67-2.89 (m, 3H), 3.92-4.11 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.02-8.10 (m, 2H), 8.66-8.70 (m, 1H), 12.76 (br s, 1H).

[実施例 196]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 196)

実施例 15 と同様にして、化合物 14 の代わりに化合物 195 (5.82 g, 11.1 mmol) から標記化合物 196 (4.25 g, 100%) を赤褐色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.74-1.92 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 2H), 2.79-3.02 (m, 3H), 3.29-3.40 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.02-8.11 (m, 2H), 8.66-8.70 (m, 1H).

[実施例 197]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 197)

実施例 86 と同様にして、化合物 85 の代わりに 3-ピリジンカルバルデヒド (0.370 mL, 3.90 mmol) を用い、モルホリンの代わりに化合物 196 (300 mg, 0.780

mmol) から標記化合物 1 9 7 (89.9 mg, 24%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.57-1.75 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 2H), 2.38-2.68 (m, 1H), 2.79-2.91 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 4.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 4.6, 4.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03-8.09 (m, 2H), 8.47 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474.

融点: 208-209 °C.

[実施例 1 9 8]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -1- (ピリジン-4-イルメチル) ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 1 9 8)

実施例 8 6 と同様にして、化合物 8 5 の代わりに 4-ピリジンカルバルデヒド (0.37 mL, 3.90 mmol) を用い、モルホリンの代わりに化合物 1 9 6 (300 mg, 0.785 mmol) から標記化合物 1 9 8 (114 mg, 31%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.61-1.79 (m, 2H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.96-2.08 (m, 2H), 2.41-2.63 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 3.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 8.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 12.71 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474.

融点: 240-241 °C.

[実施例 1 9 9]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 1 9 9)

実施例 1 8 8 と同様にして、塩化アセチルの代わりにベンゾイル=クロリド (0.210 mL, 1.89 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (288 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 1 9 9 (388 mg, 93%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.58 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.48-7.59 (m, 4H), 7.60-7.69 (m, 1H), 7.87-8.00 (m, 4H), 8.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.79 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376.

融点: 165-171 °C.

[実施例 2 0 0]

N-〔4-（2-フリル）-5-（ピリジン-2-イルカルボニル）チアゾール-2-イル〕-2-メトキシベンズアミド（化合物200）

実施例188と同様にして、塩化アセチルの代わりに2-メトキシベンゾイル＝クロリド（0.0930 mL, 0.629 mmol）を用い、化合物186（100 mg, 0.370 mmol）から標記化合物200（183 mg, 100%）を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 4.13 (s, 3H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 6.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 1.4, 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 1.9, 6.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.8$ Hz, 1H), 8.17 (ddd, $J = 0.8, 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 1.9, 7.8$ Hz, 1H), 8.75 (ddd, $J = 0.8, 1.6, 4.9$ Hz, 1H), 11.44 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.

融点: 205-208 °C.

〔実施例201〕

N-〔4-（2-フリル）-5-（ピリジン-2-イルカルボニル）チアゾール-2-イル〕-3-メトキシベンズアミド（化合物201）

実施例188と同様にして、塩化アセチルの代わりに3-メトキシベンゾイル＝クロリド（0.260 mL, 1.89 mmol）を用い、化合物186（300 mg, 1.11 mmol）から標記化合物201（311 mg, 69%）を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.88 (s, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J = 1.4, 2.4, 5.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 5.6, 5.6$ Hz, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.54 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.87-7.95 (m, 1H), 7.91 (dd, $J = 0.8, 3.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.85 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.

融点: 165-166 °C.

〔実施例202〕

N-〔4-（2-フリル）-5-（ピリジン-2-イルカルボニル）チアゾール-2-イル〕-4-メトキシベンズアミド（化合物202）

実施例188と同様にして、塩化アセチルの代わりに4-メトキシベンゾイル＝クロリド（320 mg, 1.89 mmol）を用い、化合物186（300 mg, 1.11 mmol）から標記化合物202（254 mg, 56%）を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.90 (s, 3H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J = 4.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.86-7.97 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.75 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 406.

融点: 187-188 °C.

[実施例 203]

N- [4- (2-フリル) - 5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] - 3, 4-ジメトキシベンズアミド (化合物 203)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 3, 4-ジメトキシ安息香酸 (368 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 203 (181 mg, 37%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.63 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.68-8.73 (m, 1H), 13.04 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 436.

融点: 169-170 °C.

[実施例 204]

N- [4- (2-フリル) - 5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] - 3, 4, 5-トリメトキシベンズアミド (化合物 204)

実施例 188 と同様にして、塩化アセチルの代わりに 3, 4, 5-ベンゾイル=クロリド (434 mg, 1.89 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 204 (526 mg, 100%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 3.77 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 6.64 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04-8.12 (m, 2H), 8.69-8.74 (m, 1H), 13.16 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 466.

融点: 172-180 °C (分解) .

[実施例 205]

3-シアノ-N- [4- (2-フリル) - 5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 205)

実施例 188 と同様にして、塩化アセチルの代わりに 3-シアノベンゾイル=クロリド (364 mg, 2.21 mmol) を用い、化合物 186 (350 mg, 1.30 mmol) から標記化合物 205 (241 mg, 46%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 6.50 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 1.1, 4.9, 7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 1.6, 7.6, 7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J =

8.1 Hz, 1H), 8.22 (ddd, $J = 0.8, 1.1, 7.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.78 (ddd, $J = 0.8, 1.6, 4.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 401.

融点: 234-237 °C.

[実施例 206]

4-シアノー-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 206)

実施例 188 と同様にして、塩化アセチルの代わりに 4-シアノベンゾイル=クロリド (311 mg, 1.89 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 206 (231 mg, 52%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.51 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 4.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.6, 8.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 10.50 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 401.

融点: 232-235 °C.

[実施例 207]

3-アセチル-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 207)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 3-アセチル安息香酸 (363 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 207 (479 mg, 100%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.70 (s, 3H), 6.64 (dd, $J = 1.3, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63-7.78 (m, 3H), 8.03-8.13 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.68-8.74 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 13.43 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 418.

融点: 168-169 °C.

[実施例 208]

4-アセチル-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 208)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 4-アセチル安息香酸 (182 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 208 (422 mg, 91%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.66 (s, 3H), 6.64 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J =$

3.2 Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.04-8.14 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.69-8.75 (m, 1H), 13.40 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 418.

融点: 204-206 °C.

[実施例 209]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -3, 4-メチレンジオキシベンズアミド (化合物 209)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 3, 4-メチレンジオキシ安息香酸 (367 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 209 (369 mg, 79%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.17 (s, 2H), 6.63 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 1.9, 8.4$ Hz, 1H), 8.05-8.11 (m, 2H), 8.68-8.73 (m, 1H), 12.99 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 420.

融点: 235-236 °C.

[実施例 210]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -1, 4-ベンゾジオキサン-6-カルボキサミド (化合物 210)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 1, 4-ベンゾジオキサン-6-カルボン酸 (398 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 210 (412 mg, 86%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.28-4.38 (m, 4H), 6.63 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 1H), 7.71 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.03-8.11 (m, 2H), 8.68-8.73 (m, 1H), 13.00 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 434.

融点: 189-191 °C.

[実施例 211]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -1, 4-ベンゾジオキサン-2-カルボキサミド (化合物 211)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 1, 4-ベンゾジオキサン-2-カルボン酸 (398 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 211 (394 mg, 82%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.44 (dd, $J = 3.0, 12.2$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 3.8, 12.2$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 3.0, 3.8$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.84-6.95 (m, 3H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.46 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.71 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.02-8.11 (m, 2H), 8.66-8.70 (m, 1H), 13.10 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

融点: 103-104 °C.

[実施例 2 1 2]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2-メチルピリジン-4-カルボキサミド (化合物 2 1 2)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 2-メチルイソニコチン酸 (384 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 1 2 (186 mg, 43%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.59 (s, 3H), 6.65 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.66-7.75 (m, 1H), 7.73 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 1.1, 5.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.05-8.14 (m, 2H), 8.69 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.69-8.74 (m, 1H), 13.43 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.

融点: 187-188 °C.

[実施例 2 1 3]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (4-メトキシベンジルオキシ) ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 2 1 3)

化合物 1 8 6 (600 mg, 2.22 mmol) を DMF (11 mL) に溶解し、参考例 1 2 で得られる化合物 1 (1.43 mg, 5.53 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.34 mL, 13.3 mmol) および PyBOP (4.03 g, 7.74 mmol) を加えて、50°C で 10 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物 2 1 3 (912 mg, 81%) を淡黄色油状物質として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.78 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.42 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 1.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 1.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 1.2, 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.91 (ddd, $J = 1.8, 7.6, 7.9$ Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.19 (ddd, $J = 1.0, 1.2, 7.9$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 1.0, 5.4$ Hz, 1H), 8.77 (ddd,

$J = 1.0, 1.8, 4.8 \text{ Hz, (1H)}$.

[実施例 2 1 4]

2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 2 1 4)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 2-クロロイソニコチン酸 (348 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 1 4 (270 mg, 59%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.6, 3.2 \text{ Hz, (1H)}$), 7.47 (d, $J = 3.2 \text{ Hz, (1H)}$), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 1.6 \text{ Hz, (1H)}$), 8.04 (dd, $J = 1.6, 5.4 \text{ Hz, (1H)}$), 8.08-8.14 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 1.6 \text{ Hz, (1H)}$), 8.68 (d, $J = 5.4 \text{ Hz, (1H)}$), 8.70-8.75 (m, 1H), 13.57 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 411, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 413.

融点: 219-225 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 2 1 5]

3-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 2 1 5)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 3-クロロイソニコチン酸 (348 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 1 5 (452 mg, 99%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.64 (dd, $J = 1.6, 3.5 \text{ Hz, (1H)}$), 7.46 (d, $J = 3.5 \text{ Hz, (1H)}$), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 1.6 \text{ Hz, (1H)}$), 7.78 (d, $J = 4.9 \text{ Hz, (1H)}$), 8.06-8.17 (m, 2H), 8.72 (d, $J = 4.9 \text{ Hz, (1H)}$), 8.72-8.76 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 13.57 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 411, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 413.

融点: 206-207 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 2 1 6]

2, 6-ジクロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 2 1 6)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 2, 6-ジクロロイソニコチン酸 (424 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 1 6 (402 mg, 81%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.6, 3.5 \text{ Hz, (1H)}$), 7.48 (d, $J = 0.5 \text{ Hz, (1H)}$), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 0.5 \text{ Hz, (1H)}$), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.19 (s, 2H), 8.69-8.75 (m, 1H), 13.59 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl M}+\text{H}$] $^+$ 445, [$^{35}\text{Cl}^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 447.

融点: 254-258 °C.

[実施例 2 1 7]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 2 1 7)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 2-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]ピリジン-4-カルボン酸 (465 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 1 7 (273 mg, 59%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.17 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.61 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 6.56 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.50 (ddd, $J = 1.6, 4.9, 7.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J = 1.6, 7.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.75 (dd, $J = 1.6, 4.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464.

融点: 114-117 °C.

[実施例 2 1 8]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-ピペリジノピリジン-4-カルボキサミド (化合物 2 1 8)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 2-ピペリジノピリジン-4-カルボン酸 (456 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 1 8 (300 mg, 59%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.50-1.82 (m, 6H), 3.53-3.80 (m, 4H), 6.55 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.50 (ddd, $J = 1.4, 4.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J = 1.9, 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 0.5, 3.8$ Hz, 1H), 8.21 (ddd, $J = 0.8, 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.75 (ddd, $J = 0.8, 1.9, 4.9$ Hz, 1H), 9.97 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.

融点: 136-141 °C.

[実施例 2 1 9]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-モルホリノピリジン-4-カルボキサミド (化合物 2 1 9)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 2-モルホリノピリジン-4-カルボン酸 (461 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol)

から標記化合物 2 1 9 (233 mg, 45%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.59-3.67 (m, 4H), 3.79-3.87 (m, 4H), 6.57 (dd, $J = 1.6$, 3.5 Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 4.9$, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.92 (ddd, $J = 1.9$, 7.6, 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.76 (dd, $J = 1.9$, 4.9 Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.

融点: 216-217 °C

[実施例 2 2 0]

N- [4 - (2-フリル) - 5 - (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 2 2 0)

実施例 1 8 8 と同様にして、塩化アセチルの代わりにニコチノイル=クロリド塩酸塩 (394 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 2 0 (252 mg, 60%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.9$, 3.5 Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 5.1$, 8.1 Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05-8.14 (m, 2H), 8.50 (ddd, $J = 1.4$, 2.2, 8.1 Hz, 1H), 8.71-8.75 (m, 1H), 8.83 (dd, $J = 1.4$, 5.1 Hz, 1H), 9.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 13.43 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.

[実施例 2 2 1]

N- [4 - (2-フリル) - 5 - (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] - 2-メチルピリジン-3-カルボキサミド (化合物 2 2 1)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 2-メチルニコチン酸 (303 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 2 1 (316 mg, 73%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.63 (s, 3H), 6.63 (dd, $J = 1.9$, 3.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 4.9$, 7.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.8$, 3.5 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m 1H), 7.71 (dd, $J = 0.8$, 1.9 Hz, 1H), 8.04-8.14 (m, 2H), 8.05 (dd, $J = 1.6$, 7.8 Hz, 1H), 8.61 (dd, $J = 1.6$, 4.9 Hz, 1H), 8.71-8.75 (m 1H), 12.67 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.

融点: 186-187 °C.

[実施例 2 2 2]

N- [4 - (2-フリル) - 5 - (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] - 2-メチルピリジン-5-カルボキサミド (化合物 2 2 2)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 6-メチルニコチン酸

(303 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 2 2 (326 mg, 75%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.58 (s, 3H), 6.64 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.72 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.04-8.13 (m, 2H), 8.38 (dd, $J = 2.4, 7.8$ Hz, 1H), 8.69-8.74 (m, 1H), 9.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 13.31 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.

融点: 210-215 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 2 2 3]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -5-メチルピリジン-3-カルボキサミド (化合物 2 2 3)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 5-メチルニコチン酸 (303 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 2 3 (391 mg, 90%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.41 (s, 3H), 6.64 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.73 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.05-8.14 (m, 2H), 8.33 (dd, $J = 1.4, 1.9$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.70-8.73 (m, 1H), 9.08 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 13.35 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.

融点: 245-248 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 2 2 4]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2, 6-ジメトキシピリジン-3-カルボキサミド (化合物 2 2 4)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 2, 6-ジメトキシニコチン酸 (405 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 2 4 (484 mg, 100%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.97 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 6.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.03-8.12 (m, 2H), 8.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.69-8.73 (m, 1H), 11.97 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437.

融点: 201-202 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 2 2 5]

2-クロロ-N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チ

アゾール-2-イル] ピリジン-5-カルボキサミド (化合物 2 2 5)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 6-クロロニコチン酸 (348 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 2 5 (298 mg, 65%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.64 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04-8.14 (m, 2H), 8.52 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 8.70-8.74 (m, 1H), 9.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 13.47 (br s, 1H).

融点: 136-138 °C.

[実施例 2 2 6]

5-ブロモ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 2 2 6)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 5-ブロモニコチン酸 (446 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 2 6 (303 mg, 60%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.8, 3.8$ Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.73 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.06-8.15 (m, 2H), 8.71-8.77 (m, 1H), 8.75 (dd, $J = 1.9, 2.2$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 13.46 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$^{79}\text{BrM}+\text{H}$] $^+$ 455, [$^{81}\text{BrM}+\text{H}$] $^+$ 457.

融点: 259-262 °C.

[実施例 2 2 7]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリダジン-4-カルボキサミド (化合物 2 2 7)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりにピリダジン-4-カルボン酸 (274 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 2 7 (275 mg, 90%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.66 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05-8.16 (m, 2H), 8.30 (dd, $J = 2.4, 5.4$ Hz, 1H), 8.71-8.77 (m, 1H), 9.56 (dd, $J = 1.1, 5.4$ Hz, 1H), 9.78 (dd, $J = 1.1, 2.4$ Hz, 1H), 13.73 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 378.

融点: 270-274 °C.

[実施例 2 2 8]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリミジン-5-カルボキサミド (化合物 2 2 8)

化合物 1 8 6 (50.0 mg, 0.18 mmol) を DMF (0.9 mL) に溶解し、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (0.0500 mL, 0.270 mmol) およびシンセシス (Synthesis)、p.720 (2002 年) に記載の方法で得られる 0.5mol/L 2-メチルピリミジン-5-カルボン酸トリエチルアミン塩の DMF 溶液 (0.560 mL, 0.280 mmol) および PyBOP (144 mg, 0.280 mmol) を加えて、50°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に、それぞれ同量のジイソプロピルエチルアミン、2-メチルピリミジン-5-カルボン酸トリエチルアミン塩および PyBOP を加えて、70°C で 1.5 時間攪拌した。再度、反応混合物にそれぞれ同量のジイソプロピルエチルアミン、2-メチルピリミジン-5-カルボン酸トリエチルアミン塩および PyBOP を加えて、80°C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を放冷し、水を加えて析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=30:1) で精製することにより、標記化合物 2 2 8 (66.9 mg, 95%) を淡黄色結晶として得た。次いで、同様の方法を繰り返すことにより得られた化合物 2 2 8 を合わせて (14.3 g)、加熱還流下で、エタノールと水の混合溶媒 (4:1, 1.80 L) に溶解した。得られた溶液を室温まで放冷し、析出した結晶を濾取することにより、標記化合物 2 2 8 (11.3 g, 再結晶収率 79%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.73 (s, 3H), 6.65 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.70-8.75 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 13.51 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392.

融点: 255-265 °C (分解) .

[実施例 2 2 9]

2-シクロプロピル-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリミジン-5-カルボキサミド (化合物 2 2 9)

実施例 2 2 8 と同様にして、2-メチルピリミジン-5-カルボン酸トリエチルアミン塩の代わりにシンセシス (Synthesis)、p.720 (2002 年) に記載の方法で得られる 0.5mol/L 2-シクロプロピルピリミジン-5-カルボン酸トリエチルアミン塩の DMF 溶液 (4.86 mL, 2.43 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (200 mg, 0.57 mmol) から標記化合物 2 2 9 (217 mg, 96%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.09-1.24 (m, 4H), 2.27-2.39 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04-8.15 (m, 2H), 8.70-8.75 (m, 1H), 9.26 (s, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 418.

融点: 150-154 °C.

[実施例 2 3 0]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (化合物 2 3 0)

実施例 1 8 7と同様にして、イソニコチン酸の代わりに5-メチルピラジン-2-カルボン酸 (186 mg, 1.34 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (250 mg, 0.67 mmol) から標記化合物 2 3 0 (284 mg, 100%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.65 (s, 3H), 6.63 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07-8.14 (m, 2H), 8.69-8.74 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 12.94 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 392.

融点: 208-209 °C.

[実施例 2 3 1]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボキサミド (化合物 2 3 1)

化合物 2 1 3 (912 mg, 1.78 mmol) をトリフルオロ酢酸 (3.6 mL) に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルでリソラリーすることにより、標記化合物 2 3 1 (469 mg, 67%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 6.64 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 1.9, 6.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.04-8.15 (m, 2H), 8.68-8.77 (m, 1H), 13.27 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 393.

融点: 170-180 °C (分解) .

[実施例 2 3 2]

1-ベンジル-N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボキサミド (化合物 2 3 2)

実施例 1 8 7と同様にして、イソニコチン酸の代わりに参考例 2 3 で得られる化合物 w (341 mg, 1.48 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (202 mg, 0.740 mmol) から標記化合物 2 3 2 (269 mg, 75%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 5.12 (s, 2H), 6.64 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J

= 1.6, 7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.45 (dd, J = 0.5, 3.5 Hz, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 0.5, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.04-8.13 (m, 2H), 8.69-8.74 (m, 1H), 13.35 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 483.

融点: 269-270 °C.

[実施例 2 3 3]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボキサミド (化合物 2 3 3)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに参考例 2 4 で得られる化合物 x (190 mg, 1.24 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (168 mg, 0.620 mmol) から標記化合物 2 3 3 (233 mg, 92%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 3.54 (s, 3H), 6.64 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 2.2, 7.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.04-8.14 (m, 2H), 8.70-8.74 (m, 1H), 13.36 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 407.

融点: 280-285 °C.

[実施例 2 3 4]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] フラン-2-カルボキサミド (化合物 2 3 4)

実施例 1 8 8 と同様にして、塩化アセチルの代わりに 2-フロイル=クロリド (0.190 mL, 1.89 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 3 4 (196 mg, 48%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 6.57 (dd, J = 1.9, 3.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 1.9, 3.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 0.8, 3.8 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 1.4, 4.9, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 1.9, 7.6, 8.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 0.8, 3.8 Hz, 1H), 8.19 (ddd, J = 0.8, 1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.74 (ddd, J = 0.8, 1.9, 4.9 Hz, 1H), 10.11 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 366.

融点: 184-185 °C.

[実施例 2 3 5]

5-ブromo-N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] フラン-2-カルボキサミド (化合物 2 3 5)

実施例 187と同様にして、イソニコチン酸の代わりに5-ブロモフラン-2-カルボン酸 (422 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 235 (366 mg, 75%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.63 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.03-8.13 (m, 2H), 8.67-8.72 (m, 1H), 13.23 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$^{79}\text{BrM}+\text{H}$] $^+$ 444, [$^{81}\text{BrM}+\text{H}$] $^+$ 446.

融点: 211-212 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 236]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-5-ニトロフラン-2-カルボキサミド (化合物 236)

実施例 187と同様にして、イソニコチン酸の代わりに5-ニトロフラン-2-カルボン酸 (347 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 236 (334 mg, 73%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.73 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.05-8.14 (m, 2H), 8.69-8.73 (m, 1H), 13.72 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 411.

融点: 278-283 $^{\circ}\text{C}$ (分解).

[実施例 237]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3-メチルフラン-2-カルボキサミド (化合物 237)

実施例 187と同様にして、イソニコチン酸の代わりに3-メチルフラン-2-カルボン酸 (279 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 237 (377 mg, 90%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.40 (s, 3H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.62-7.72 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.03-8.11 (m, 2H), 8.69-8.73 (m, 1H), 12.87 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 380.

融点: 174-176 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 238]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-3-カルボキサミド (化合物 238)

実施例 188 と同様にして、塩化アセチルの代わりに 3-フロイル=クロリド (248 mg, 1.89 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 238 (241 mg, 59%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.63 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 2.3, 4.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 1.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.03-8.11 (m, 2H), 8.64-8.68 (m, 1H), 8.69 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 13.00 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.

融点: 187-189 °C.

[実施例 239]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルフラン-3-カルボキサミド (化合物 239)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 2-メチルフラン-3-カルボン酸 (279 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 239 (329 mg, 78%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.63 (s, 3H), 6.63 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.0, 3.5$ Hz, 1H), 7.64-7.75 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.03-8.11 (m, 2H), 8.69-8.74 (m, 1H), 12.74 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.

融点: 183-186 °C.

[実施例 240]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2, 5-ジメチルフラン-3-カルボキサミド (化合物 240)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 2, 5-ジメチルフラン-3-カルボン酸 (310 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 240 (290 mg, 66%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.27 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.62-7.72 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.03-8.11 (m, 2H), 8.69-8.73 (m, 1H), 12.65 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.

融点: 195-198 °C.

[実施例 241]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2

ーイル] チオフェン-2-カルボキサミド (化合物 2 4 1)

実施例 1 8 8 と同様にして、塩化アセチルの代わりに 2-チオフェンカルボニル=クロリド (0.200 mL, 1.89 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 4 1 (357 mg, 84%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.55 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 4.1, 5.1$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 1.1, 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 1.1, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J = 0.8, 1.1, 7.6$ Hz, 1H), 8.75 (ddd, $J = 0.8, 1.6, 4.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.

融点: 197-199 °C.

[実施例 2 4 2]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル] イソオキサゾール-5-カルボキサミド (化合物 2 4 2)

実施例 1 8 8 と同様にして、塩化アセチルの代わりに 5-イソオキサゾールカルボニル=クロリド (0.240 mg, 1.89 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 4 2 (333 mg, 82%) を褐色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.64 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 2.4, 4.9, 6.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.72 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.

融点: 223-230 °C.

[実施例 2 4 3]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-5-メチルイソオキサゾール-3-カルボキサミド (化合物 2 4 3)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸 (281 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 4 3 (277 mg, 66%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.53 (s, 3H), 6.63 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.72 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.04-8.13 (m, 2H), 8.68-8.74 (m, 1H), 13.47 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.

融点: 209-213 °C.

[実施例 2 4 4]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1,2,3-ベンゾチアジアゾール-5-カルボキサミド (化合物 244)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 1,2,3-ベンゾチアジアゾール-5-カルボン酸 (399 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 244 (400 mg, 83%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.74 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.47 (dd, $J = 1.6, 8.6$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 0.8, 8.6$ Hz, 1H), 8.72-8.77 (m, 1H), 9.56 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 13.58 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

融点: 213-218 °C.

[実施例 245]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-6-カルボキサミド (化合物 245)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-6-カルボン酸 (392 mg, 2.22 mmol) を用い、化合物 186 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 245 (574 mg, 100%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.37 (s, 3H), 6.64 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.07-8.13 (m, 2H), 8.29 (dd, $J = 1.4, 8.6$ Hz, 1H), 8.70-8.75 (m, 1H), 8.97 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 13.38 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.

融点: 230-231 °C.

[実施例 246]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-ベンゾフラン-5-カルボキサミド (化合物 246)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりにテトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、第 38 巻、p.2311 (1997 年) に記載の方法で得られる 2-(1-ヒドロキシエチル)-1-ベンゾフラン-5-カルボン酸 (304 mg, 1.48 mmol) を用い、化合物 186 (200 mg, 0.740 mmol) から標記化合物 246 (303 mg, 89%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 4.89 (dq, $J = 5.3, 6.6$ Hz, 1H),

5.63 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.07-8.14 (m, 2H), 8.11 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.70-8.75 (m, 1H), 13.19 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 460.

融点: 246-249 °C.

[実施例 2 4 7]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -1-ベンゾフラン-5-カルボキサミド (化合物 2 4 7)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりにテトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、第 38 巻、p.2311 頁 (1997 年) に記載の方法で得られる 2- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -1-ベンゾフラン-5-カルボン酸 (260 mg, 1.16 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (157 mg, 0.580 mmol) から標記化合物 2 4 7 (274 mg, 100%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55 (s, 6H), 5.52 (br s, 1H), 6.64 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.04-8.12 (m, 2H), 8.09 (dd, $J = 1.4, 8.9$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.69-8.74 (m, 1H), 13.19 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 474.

融点: 230-231 °C.

[実施例 2 4 8]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] フロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボキサミド (化合物 2 4 8)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりにテトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、第 35 巻、p.9355 (1994 年) に記載の方法で得られるフロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸 (178 mg, 1.08 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (200 mg, 0.540 mmol) から標記化合物 2 4 8 (209 mg, 93%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.65 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05-8.14 (m, 2H), 8.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.70-8.76 (m, 1H), 8.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 417.

融点: 234-235 °C.

[実施例 2 4 9]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸メチル (化合物 2 4 9)

実施例 1 8 8 と同様にして、塩化アセチルの代わりにクロロギ酸メチル (0.450 mL, 5.67 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 4 9 (157 mg, 43%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.85 (s, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.82-7.93 (m, 2H), 8.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.98 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.

[実施例 2 5 0]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸エチル (化合物 2 5 0)

実施例 1 8 8 と同様にして、塩化アセチルの代わりにクロロギ酸エチル (0.360 mL, 3.78 mmol) を用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 5 0 (248 mg, 65%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.28 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 0.8, 4.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 1.9, 7.6, 7.8$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J = 0.8, 0.8, 7.8$ Hz, 1H), 8.71 (ddd, $J = 0.8, 1.9, 4.6$ Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.

融点: 158-159 °C.

[実施例 2 5 1]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸シクロブチル (化合物 2 5 1)

参考例 2 5 で得られる化合物 y (249 mg, 0.839 mmol) を THF (4 mL) に懸濁し、シクロブタノール (0.328 mL, 4.20 mmol) を加えて、30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製することにより、標記化合物 2 5 1 (137 mg, 44%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.54-1.90 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 2H), 5.01-5.15 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 1.0, 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H),

8.19 (ddd, $J = 0.9, 1.0, 7.9$ Hz, 1H), 8.72 (ddd, $J = 0.9, 1.6, 4.8$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 370.

融点: 152-153 °C.

[実施例 2 5 2]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸シクロペンチル (化合物 2 5 2)

実施例 2 5 1 と同様に、シクロブタノールの代わりにシクロペンタノール (0.305 mL, 3.37 mmol) を用い、参考例 2 5 で得られる化合物 y (200 mg, 0.670 mmol) から標記化合物 2 5 2 (87.3 mg, 23%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.55-2.01 (m, 8H), 5.25-5.35 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 1.2, 4.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J = 1.7, 7.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J = 1.0, 1.2, 7.9$ Hz, 1H), 8.72 (ddd, $J = 1.0, 1.7, 4.6$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 384.

融点: 162-163 °C.

[実施例 2 5 3]

4-テトラヒドロピラニル=N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバマート (化合物 2 5 3)

実施例 2 5 1 と同様に、シクロブタノールの代わりにテトラヒドロピラン-4-オール (0.321 mL, 3.37 mmol) を用い、参考例 2 5 で得られる化合物 y (200 mg, 0.670 mmol) から標記化合物 2 5 3 (52.0 mg, 19%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.71-1.86 (m, 2H), 1.97-2.09 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 5.01-5.12 (m, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 1.3, 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.92 (ddd, $J = 1.7, 7.6, 7.9$ Hz, 1H), 8.21 (ddd, $J = 0.8, 1.3, 7.9$ Hz, 1H), 8.72 (ddd, $J = 0.8, 1.7, 4.8$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 400.

融点: 144-145 °C.

[実施例 2 5 4]

1-メチルピペリジン-4-イル=N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバマート (化合物 2 5 4)

実施例 2 5 1 と同様に、シクロブタノールの代わりに1-メチルピペリジン-4-オール (581 mg, 5.05 mmol) を用い、参考例 2 5 で得られる化合物 y (300 mg, 1.01 mmol) から標記化合物 2 5 4 (167 mg, 40%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.59-1.74 (m, 2H), 1.87-1.99 (m, 2H), 2.11-2.25 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.59-2.70 (m, 2H), 4.70-4.81 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.03-8.08 (m, 2H), 8.64-8.69 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 413$.

融点: 222-225 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 2 5 5]

2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル=N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバマート (化合物 2 5 5)

実施例 2 5 1 と同様にして、シクロブタノールの代わりに 1, 3-ジフルオロプロパン-2-オール (0.322 mL, 4.21 mmol) を用い、参考例 2 5 で得られる化合物 y (250 mg, 0.841 mmol) から標記化合物 2 5 5 (93.2 mg, 28%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 4.56-4.61 (m, 2H), 4.73-4.79 (m, 2H), 5.21-5.43 (m, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 1.3, 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J = 1.5, 7.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H), 8.22 (ddd, $J = 0.8, 1.3, 8.1$ Hz, 1H), 8.73 (ddd, $J = 0.8, 1.5, 4.8$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 394$.

融点: 158-159 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 2 5 6]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]モルホリン-4-カルボキサミド (化合物 2 5 6)

化合物 1 8 6 (100 mg, 0.369 mmol) をジクロロメタン (3.7 mL) に懸濁し、カルボニルジイミダゾール (89.7 mg, 554 mmol) を室温で加えて、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を THF (3.7 mL) に溶解した。得られた溶液にモルホリン (0.0484 mL, 554 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20:1) で精製することにより、標記化合物 2 5 6 (93.9 mg, 66%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.51-3.59 (m, 4H), 3.68-3.75 (m, 4H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 1.2, 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 1.7, 7.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.18 (ddd, $J = 0.8, 1.2, 7.9$ Hz, 1H), 8.74 (ddd, $J = 0.8, 1.7, 4.8$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 385.

融点: 144-145 °C.

[実施例 2 5 7]

N- [4- (2-フリル) - 5- (ピリジン- 2-イルカルボニル) チアゾール- 2-イル] ピペリジン- 1-カルボキサミド (化合物 2 5 7)

参考例 2 5 で得られる化合物 y (130 mg, 0.437 mmol) を THF (4.4 mL) に懸濁し、ピペリジン (64.9 mL, 0.656 mmol) を加えて、室温で 20 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1) で精製することにより、標記化合物 2 5 7 (66.5 mg, 40%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.57-1.71 (m, 6H), 3.48-3.56 (m, 4H), 6.57 (dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 1.0, 4.6, 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 1.7, 7.6, 7.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.17 (ddd, J = 1.0, 1.1, 7.9 Hz, 1H), 8.73 (ddd, J = 1.1, 1.7, 4.6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 383.

融点: 182-185 °C.

[実施例 2 5 8]

N- [4- (2-フリル) - 5- (ピリジン- 2-イルカルボニル) チアゾール- 2-イル] -N'-イソプロピル尿素 (化合物 2 5 8)

実施例 2 5 7 と同様にして、ピペリジンの代わりにイソプロピルアミン (0.0900 mL, 1.01 mmol) を用い、参考例 2 5 で得られる化合物 y (200 mg, 0.670 mmol) から標記化合物 2 5 8 (134 mg, 56%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.51 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.75-3.87 (m, 1H), 6.50 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.99-8.08 (m, 2H), 8.62-8.66 (m, 1H), 10.90 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 357.

融点: 182-186 °C.

[実施例 2 5 9]

N-tert-ブチル-N'- [4- (2-フリル) - 5- (ピリジン- 2-イルカルボニル) チアゾール- 2-イル] 尿素 (化合物 2 5 9)

実施例 2 5 7 と同様にして、ピペリジンの代わりに tert-ブチルアミン (0.130 mL, 1.26 mmol) を用い、参考例 2 5 で得られる化合物 y (250 mg, 0.840 mmol) から

標記化合物 2 5 9 (187 mg, 46%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.33 (s, 9H), 6.49 (br s, 1H), 6.59 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.65 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.00-8.09 (m, 2H), 8.65-8.69 (m, 1H), 10.71 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 371$.

融点: 123-124 °C.

[実施例 2 6 0]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -N' - (2-メトキシエチル) 尿素 (化合物 2 6 0)

実施例 2 5 7 と同様にして、ピペリジンの代わりに 2-メトキシエチルアミン (0.0790 mL, 1.01 mmol) を用い、参考例 2 5 で得られる化合物 y (200 mg, 0.670 mmol) から標記化合物 2 6 0 (142 mg, 57%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.27-3.38 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.00-8.09 (m, 2H), 8.01-8.07 (m, 1H), 11.09 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 373$.

融点: 150-151 °C.

[実施例 2 6 1]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -N' - (3-メトキシプロピル) 尿素 (化合物 2 6 1)

実施例 2 5 7 と同様にして、ピペリジンの代わりに 3-メトキシプロピルアミン (0.102 mL, 1.01 mmol) を用い、参考例 2 5 で得られる化合物 y (200 mg, 0.670 mmol) から標記化合物 2 6 1 (145 mg, 56%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.65-1.76 (m, 2H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.37 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.99-8.08 (m 2H), 8.62-8.66 (m, 1H), 11.18 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 387$.

融点: 169-170 °C.

[実施例 2 6 2]

2-クロロ-N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 2 6 2)

化合物 1 8 6 (0.900 g, 2.42 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、氷冷下、N, N

ージメチルアミノピリジン (29.6 mg, 0.242 mmol)、トリエチルアミン (0.740 mL, 5.32 mmol) およびクロロアセチル＝クロリド (0.390 mL, 4.84 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。さらに、氷冷下、反応液にトリエチルアミン (0.740 mL, 5.32 mmol) およびクロロアセチル＝クロリド (0.390 mL, 4.84 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝2：1) で精製することにより、標記化合物 2 6 2 (0.810 g, 96%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 4.30 (s, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 1.1, 4.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 1.9, 7.6, 8.1$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J = 1.0, 1.1, 8.1$ Hz, 1H), 8.72 (ddd, $J = 1.0, 1.9, 4.6$ Hz, 1H), 10.10 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 348, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 350.

融点: 184-185 °C.

[実施例 2 6 3]

2-ブromo-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド (化合物 2 6 3)

実施例 2 6 2 と同様にして、クロロアセチル＝クロリドの代わりにブromoアセチル＝ブromidを用い、化合物 1 8 6 (300 mg, 1.11 mmol) から標記化合物 2 6 3 (230 mg, 72%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 4.05 (s, 2H), 6.56 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 1.4, 4.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 1.9, 7.6, 7.8$ Hz, 1H), 8.17 (ddd, $J = 0.8, 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 8.71 (ddd, $J = 0.8, 1.6, 4.6$ Hz, 1H).

[実施例 2 6 4]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]モルホリノアセトアミド (化合物 2 6 4)

化合物 2 6 3 (196 mg, 0.49 mmol) を THF (3.3 mL) に溶解し、モルホリン (0.128 mL, 1.47 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をヘキサンとアセトンの混合溶媒 (5：1) で再結晶することにより、標記化合物 2 6 4 (139 mg, 71%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.48-2.62 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.58-3.64 (m, 4H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.66-8.70 (m, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 399.

融点: 170-171 °C.

[実施例 2 6 5]

2 - (cis-2, 6-ジメチルモルホリン) - N - [4 - (2-フリル) - 5 - (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 2 6 5)

実施例 2 6 4 と同様にして、モルホリンの代わりに cis-2, 6-ジメチルモルホリンを用い、化合物 2 6 3 の代わりに化合物 2 6 2 (300 mg, 0.860 mmol) から標記化合物 2 6 5 (361 mg, 98%) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.74-2.82 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.55-3.68 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H), 8.03-8.08 (m, 2H), 8.64-8.70 (m, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 427.

融点: 188-191 °C.

[実施例 2 6 6]

N - [4 - (2-フリル) - 5 - (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] - 2 - (4-メチルピペリジノ) アセトアミド (化合物 2 7 6)

実施例 2 6 4 と同様にして、モルホリンの代わりに 4-メチルピペリジンをを用い、化合物 2 6 3 の代わりに化合物 2 6 2 (300 mg, 0.860 mmol) から標記化合物 2 6 6 (297 mg, 84%) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 0.90 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.10-1.41 (m, 3H), 1.52-1.63 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 6.62 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.02-8.11 (m, 2H), 8.66-8.70 (m, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 411.

融点: 104-106 °C.

[実施例 2 6 7]

N - [4 - (2-フリル) - 5 - (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] - 2 - (4-メトキシピペリジノ) アセトアミド塩酸塩 (化合物 2 6 7)

実施例 2 6 4 と同様にして、モルホリンの代わりに 4-メトキシピペリジン (0.280 mL, 2.28 mmol) を用い、化合物 2 6 3 (300 mg, 0.760 mmol) から標記化合物のフリー体 (299 mg, 92%) を淡黄色結晶として得た。得られたフリー体 (227 mg, 0.531 mmol) をエタノール (2.3 mL) に溶解し、4mol/L 塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.15 mL, 0.584 mmol) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、標記化合物 2 6 7 (187 mg, 76%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.62-2.24 (m, 4H), 3.13-3.68 (m, 8H), 4.33 (s, 2H), 6.65 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.68-8.73 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 427$.

融点: 220-232 °C (分解).

[実施例 268]

2-[3-(N, N-ジエチルカルバモイル) ピペリジノ]-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] アセトアミド 塩酸塩 (化合物 268)

実施例 264 と同様に、モルホリンの代わりに 3-(N, N-ジエチルカルバモイル) ピペリジンを、化合物 263 の代わりに化合物 262 (300 mg, 0.860 mmol) から標記化合物のフリー体 (426 mg, 100%) を淡黄色結晶として得た。得られたフリー体 (341 mg, 0.688 mmol) をエタノール (3.4 mL) に溶解し、4mol/L 塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.19 mL, 0.757 mmol) を加えて、室温で 12 時間攪拌した。析出した結晶を濾取することにより、標記化合物 268 (267 mg, 73%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.43-2.15 (m, 4H), 3.08-3.83 (m, 9H), 4.36 (s, 2H), 6.65 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.66-7.77 (m, 2H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.70-8.76 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 496$.

融点: 180-185 °C.

[実施例 269]

2-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル)-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 269)

実施例 264 と同様に、モルホリンの代わりに 1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカンを用い、化合物 263 の代わりに化合物 262 (300 mg, 0.860 mmol) から標記化合物 269 (284 mg, 73%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.62-1.70 (m, 4H), 2.58-2.66 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.86 (s, 4H), 6.62 (dd, $J = 1.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 8.03-8.10 (m, 2H), 8.67-8.71 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 455$.

融点: 188-204 °C.

[実施例 270]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-ピペリジノピペリジノ)アセトアミド (化合物 270)

実施例 264 と同様にして、モルホリンの代わりに 4-ピペリジノピペリジン (0.390 mL, 2.28 mmol) を用い、化合物 263 (300 mg, 0.760 mmol) から標記化合物 270 (362 mg, 99%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.22-2.01 (m, 14H), 2.16-2.42 (m, 2H), 2.91-3.12 (m, 3H), 3.39 (s, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.05-8.12 (m, 2H), 8.65-8.70 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.

融点: 214-220 °C (分解).

[実施例 271]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-モルホリノピペリジノ)アセトアミド (化合物 271)

実施例 264 と同様にして、モルホリンの代わりに 4-モルホリノピペリジン (391 mg, 2.28 mmol) を用い、化合物 263 (300 mg, 0.760 mmol) から標記化合物 271 (349 mg, 95%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.35-1.63 (m, 2H), 1.63-1.90 (m, 2H), 2.06-2.35 (m, 3H), 2.35-2.67 (m, 1H), 2.79-3.02 (m, 2H), 3.22-3.49 (m, 5H), 3.49-3.73 (m, 4H), 6.62 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 8.03-8.11 (m, 2H), 8.66-8.70 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482.

融点: 149-150 °C.

[実施例 272]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド (化合物 272)

実施例 264 と同様にして、モルホリンの代わりに 1-メチルピペラジン (0.0960 mg, 0.870 mmol) を用い、化合物 263 の代わりに化合物 262 (100 mg, 0.290 mmol) から標記化合物 272 (128 mg, 100%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.68 (s, 3H), 2.61-3.24 (m, 8H), 3.49 (s, 2H), 6.60-6.64 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.03-8.12 (m, 2H), 8.65-8.71 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.

融点: 136-145 °C.

[実施例 273]

2- (4-エチルピペラジン-1-イル) -N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 273)

実施例 264 と同様にして、モルホリンの代わりに 1-エチルピペラジン (0.330 mg, 2.58 mmol) を用い、化合物 263 の代わりに化合物 262 (300 mg, 0.860 mmol) から標記化合物 273 (360 mg, 98%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.32 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.49-2.60 (m, 4H), 3.21-3.44 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.04-8.10 (m, 2H), 8.66-8.70 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 426$.

融点: 142-144 °C.

[実施例 274]

N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (4-イソプロピルピペラジン-1-イル) アセトアミド (化合物 274)

実施例 264 と同様にして、モルホリンの代わりに 1-イソプロピルピペラジン (332 mg, 2.58 mmol) を用い、化合物 263 の代わりに化合物 262 (300 mg, 0.860 mmol) から標記化合物 274 (316 mg, 84%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 2.43-2.68 (m, 5H), 3.25-3.36 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.66-8.70 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 440$.

融点: 154-155 °C.

[実施例 275]

2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -N- [4- (2-フリル) -5- (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 275)

実施例 264 と同様にして、モルホリンの代わりに 1-アセチルピペラジン (332 mg, 2.58 mmol) を用い、化合物 263 の代わりに化合物 262 (300 mg, 0.860 mmol) から標記化合物 275 (335 mg, 89%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.99 (s, 3H), 2.53-2.61 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05-8.11 (m, 2H), 8.67-8.71 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 440$.

融点: 170-171 °C.

[実施例 276]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アセトアミド (化合物 276)

実施例 264 と同様にして、モルホリンの代わりに 1-フェニルピペラジン (0.40 mL, 2.58 mmol) を用い、化合物 263 の代わりに化合物 262 (300 mg, 0.860 mmol) から標記化合物 276 (320 mg, 79%) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.66-2.74 (m, 4H), 3.13-3.21 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 6.61 (dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 7.6, 8.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.66-8.70 (m, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 474.

融点: 203-204 °C.

[実施例 277]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド (化合物 277)

実施例 264 と同様にして、モルホリンの代わりに 1-(2-ピリジル)ピペラジンを用い、化合物 263 の代わりに化合物 262 (300 mg, 0.860 mmol) から標記化合物 277 (346 mg, 85%) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.61-2.69 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.49-3.57 (m, 4H), 6.60-6.70 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.05-8.13 (m, 3H), 8.67-8.72 (m, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 475.

融点: 215-218 °C.

[実施例 278]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド (化合物 278)

化合物 262 (300 mg, 0.860 mmol) を THF (5.0 mL) に溶解し、1-(2-ピリミジニル)ピペラジン (0.370 mL, 2.58 mmol) を加えて、室温で 16 時間攪拌した。さらに、反応液に 1-(2-ピリミジニル)ピペラジン (0.370 mL, 2.58 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水および飽和重曹水を加えて、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:

酢酸エチル＝1：2) で精製し、標記化合物 278 (345 mg, 84%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.55-2.65 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.73-3.82 (m, 4H), 6.62 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.36 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.67-8.71 (m, 1H), 12.60 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.

融点: 199-200 °C.

[実施例 279]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド (化合物 279)

実施例 264 と同様にして、モルホリンの代わりにテトラヒドロピラン-4-イルピペラジン (391 mg, 2.28 mmol) を用い、化合物 263 (300 mg, 0.760 mmol) から標記化合物 279 (267 mg, 73%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.28-1.47 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 2.22-2.66 (m, 7H), 3.14-3.42 (m, 6H), 3.82-3.92 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.02-8.11 (m, 2H), 8.66-8.70 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482.

融点: 172-188 °C.

[実施例 280]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1-メチル-2-オキソピペラジン-4-イル)アセトアミド塩酸塩 (化合物 280)

実施例 264 と同様にして、モルホリンの代わりに 1-メチル-2-オキソピペラジンをうい、化合物 263 (300 mg, 0.760 mmol) から標記化合物のフリー体 (307 mg, 95%) を淡黄色結晶として得た。得られたフリー体 (250 mg, 0.588 mmol) をエタノール (2.5 mL) に溶解し、4mol/L 塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.16 mL, 0.647 mmol) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、標記化合物 280 (177 mg, 65%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.89 (s, 3H), 3.38-3.69 (m, 4H), 3.84-3.90 (m, 2H), 4.22-4.32 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.68-8.73 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.

融点: 170-188 °C.

[実施例 281]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1,3-チアゾリジン-3-イル)アセトアミド (化合物 281)

実施例 264 と同様にして、モルホリンの代わりに 1,3-チアゾリジンを用い、化合物 263 の代わりに化合物 262 (300 mg, 0.860 mmol) から標記化合物 281 (288 mg, 83%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.82-2.90 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.36-3.48 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H), 8.05-8.12 (m, 2H), 8.67-8.71 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 401$.

融点: 153-155 °C.

[実施例 282]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-チオモルホリノアセトアミド (化合物 282)

実施例 264 と同様にして、モルホリンの代わりにチオモルホリン (0.240 mL, 2.58 mmol) を用い、化合物 263 の代わりに化合物 262 (300 mg, 0.860 mmol) から標記化合物 282 (326 mg, 92%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.60-2.69 (m, 4H), 2.78-2.86 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H), 8.02-8.10 (m, 2H), 8.66-8.71 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 415$.

融点: 148-149 °C.

[実施例 283]

N-[4-(2-フリル)-5-(6-メトキシピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 283)

2-ブロモ-6-メトキシピリジン (0.274 mL, 2.23 mmol) を THF (1 mL) に溶解し、 -78°C 、アルゴン気流下で 1.58 mol/L n -ブチルリチウムの n -ヘキサン溶液 (1.42 mL, 2.23 mmol) を加えて、 -78°C で 15 分間攪拌した。反応液に化合物 98 (200 mg, 0.558 mmol) の THF (2 mL) 溶液を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:9) で精製することにより、標記化合物 283 (77.0 mg, 34%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.02 (s, 3H), 6.66 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.98 (dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.83 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 13.49 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.

融点: 247-250 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 284]

N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 284)

実施例 283 と同様に、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりに 2-ブロモ-6-メチルピリジンを用い、化合物 98 (200 mg, 0.558 mmol) から標記化合物 284 (70.0 mg, 32%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.56 (s, 3H), 6.64 (dd, $J = 1.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.89-7.99 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 13.49 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.

融点: 238-241 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 285]

N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 285)

実施例 283 と同様に、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりに 2-ブロモ-6-メチルピリジンを用い、化合物 98 の代わりに化合物 134 (707 mg, 2.00 mmol) から標記化合物 285 (765 mg, 99%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.48 (s, 9H), 2.68 (s, 3H), 6.54 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 9.33 (br s, 1H).

[実施例 286]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=6-メチルピリジン-2-イル=ケトン (化合物 286)

実施例 186 と同様に、化合物 185 の代わりに化合物 285 (765 mg, 1.98 mmol) を用いることにより、標記化合物 286 (553 mg, 98%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.45 (s, 3H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.73-7.89 (m, 2H), 8.00 (br s, 2H).

[実施例 287]

N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-モルホリノアセトアミド (化合物 287)

化合物 286 (150 mg, 0.526 mmol) およびトリエチルアミン (0.367 mL, 2.63 mmol) を THF (4 mL) に溶解し、0°C でブromoアセチルブロミド (0.206 mL, 2.37 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。さらに、0°C で反応液にモルホリン (0.689 mL, 7.89 mmol) およびトリエチルアミン (1.10 mL, 7.89 mmol) の THF 溶液 (2 mL) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 287 (150 mg, 69 %) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.51 (s, 3H), 2.54 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.61 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.85-7.97 (m, 2H), 12.5 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 413$.

[実施例 288]

N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセトアミド (化合物 288)

実施例 287 と同様にして、モルホリンの代わりに 4-ヒドロキシピペリジンを用い、化合物 286 (150 mg, 0.526 mmol) から標記化合物 288 (143 mg, 64 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.65-1.78 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.80-2.88 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.79-3.85 (m, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 427$.

[実施例 289]

N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド二塩酸塩 (化合物 289)

実施例 287 と同様にして、モルホリンの代わりに 1-メチルピペラジンをを用い、化合物 286 (150 mg, 0.526 mmol) から標記化合物 289 のフリー体を得た。得られたフリー体をアセトン (3 mL) に溶解し、4mol/L 塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.394 mL, 1.58 mmol) を加えた。析出した固体を濾取することにより、標記化合

物 2 8 9 (163 mg, 62%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.52 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.93-3.89 (m, 8H), 6.62 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.87-7.98 (m, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 426$.

[実施例 2 9 0]

2- (4-エチルピペラジン-1-イル) -N- [4- (2-フリル) -5- (6-メチルピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 2 9 0)

実施例 2 8 7 と同様に、モルホリンの代わりに 1-エチルピペラジンを、化合物 2 8 6 (100 mg, 0.350 mmol) から標記化合物 2 8 9 のフリー体を得た。得られたフリー体をアセトン (3 mL) に溶解し、4mol/L 塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.263 ml, 1.05 mmol) を加えた。析出した固体を濾取することにより、標記化合物 2 9 0 (89.0 mg, 49%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.23-1.28 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.05-3.81 (m, 12H), 6.63 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.87-7.98 (m, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 440$.

[実施例 2 9 1]

2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -N- [4- (2-フリル) -5- (6-メチルピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 2 9 1)

実施例 2 8 7 と同様に、モルホリンの代わりに 1-アセチルピペラジンを、化合物 2 8 6 (100 mg, 0.350 mmol) から標記化合物 2 9 1 (136 mg, 86%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.12 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.59-2.64 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.56-3.74 (m, 4H), 6.58 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 10.39 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 454$.

[実施例 2 9 2]

N- [4- (2-フリル) -5- (6-メチルピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- [4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イル] アセトアミド (化合物 2 9 2)

実施例 287と同様にして、モルホリンの代わりに 1-(2-ピリジル) ピペラジンを用い、化合物 286 (100 mg, 0.350 mmol) から標記化合物 292 (104 mg, 61 %) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.70 (s, 3H), 2.74 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 6.57 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 6.65-6.68 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 10.45 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.

[実施例 293]

N-[4-(2-フリル)-5-(6-メチルピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル]-2-(4-モルホリノピペリジノ) アセトアミド (化合物 293)

実施例 287と同様にして、モルホリンの代わりに 4-モルホリノピペリジンを用い、286 (100 mg, 0.350 mmol) から標記化合物 293 (157 mg, 90 %) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.58-1.87 (m, 5H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.94-2.98 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.74 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 6.57 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.

[実施例 294]

N-[4-(2-フリル)-5-(5-メチルピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 294)

実施例 283と同様にして、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりに 2-ブロモ-5-メチルピリジンを用い、化合物 98 (200 mg, 0.558 mmol) から標記化合物 294 (128 mg, 59%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.43 (s, 3H), 6.66 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.03-8.06 (m, 3H), 8.59-8.60 (m, 1H), 8.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.

融点: 255-257 °C.

[実施例 295]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-メチルピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 295)

実施例 283 と同様にして、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりに 2-ブロモ-4-メチルピリジンを用い、化合物 98 (200 mg, 0.558 mmol) から標記化合物 295 (50.0 mg, 23%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.46 (s, 3H), 6.65 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 13.49 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.

融点: 240-245 °C.

[実施例 296]

N-[4-(2-フリル)-5-[1-ヒドロキシ-1-(5-メトキシピリジン-2-イル)メチル]チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 296)

実施例 92 と同様にして、DMF の代わりに参考例 26 で得られる化合物 z (1.11 g, 8.00 mmol) を用い、化合物 h (1.38 g, 4.00 mmol) から標記化合物 296 (697 mg, 43%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.42 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 5.29 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H).

[実施例 297]

N-[4-(2-フリル)-5-(5-メトキシピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 297)

化合物 296 (697 mg, 1.73 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、DMP (848 mg, 2.00 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液にメタノール (10 mL) を加えて、10 分間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) で精製することにより、標記化合物 297 (632 mg, 91%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.57 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 6.54 (dd, $J = 1.6, 3.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 3.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.8, 3.4$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 0.7, 8.8$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 0.7, 3.0$ Hz, 1H).

[実施例 298]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル = 5-メトキシピリジン-2-イル = ケトン (化合物 298)

実施例 186 と同様にして、化合物 185 の代わりに化合物 297 (697 mg, 1.74 mmol) から標記化合物 298 (269 mg, 51%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.91 (s, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 3.0, 8.7$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.92 (br s, 2H), 8.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H).

[実施例 299]

N- [4- (2-フリル) -5- (5-メトキシピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 299)

実施例 187 と同様にして、化合物 186 の代わりに化合物 298 (250 mg, 0.831 mmol) から粗製の化合物 299 を得た。得られた粗製の化合物 299 をエタノールで再結晶することにより、標記化合物 299 (133 mg, 40%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.97 (s, 3H), 6.64 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 3.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 1.7, 4.5$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 1.7, 4.5$ Hz, 2H), 13.46 (br s, 1H).

[実施例 300]

N- [5- (6-ブロモピリジン-2-イルカルボニル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 300)

2.0mol/L 塩化イソプロピルマグネシウムの THF 溶液 (9.56 mL, 10.1 mmol) に、 0°C で 2, 6-ジブロモピリジン (4.97 g, 21.0 mmol) の THF 溶液 (10 mL) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液に化合物 98 (1.37 g, 3.82 mmol) の THF 溶液 (5 mL) を滴下して、室温で 3 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製することにより、標記化合物 300 (520 mg, 31%) を得た。

[実施例 301]

N- [4- (2-フリル) -5- (6-モルホリノピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 301)

化合物 300 (133 mg, 0.300 mmol) を 1, 4-ジオキサン (2 mL) に懸濁し、モルホリン (0.525 mL, 6.00 mmol) を加えて、加熱還流下で 5 時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製することにより、標記化合物 301 (31.0 mg, 23%) を褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.60-3.64 (m, 4H), 3.75-3.79 (m, 4H), 6.66 (dd, $J = 1.6,$

3.5 Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.3, 8.6$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 0.8, 5.4$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 0.8, 5.4$ Hz, 2H), 13.47 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 450.

融点: 258-262 °C.

[実施例 302]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 302)

実施例 185 と同様にして、ピコリン酸の代わりにニコチン酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (500 mg, 1.45 mmol) から標記化合物 302 (102 mg, 19%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 9H), 6.25 (dd, $J = 1.9, 3.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 4.9, 7.9$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 1.9, 7.9$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 1.9, 4.9$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.32 (br s, 1H).

[実施例 303]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=3-ピリジル=ケトン (化合物 303)

実施例 186 と同様にして、化合物 185 の代わりに化合物 302 (102 mg, 0.275 mmol) から標記化合物 303 (75.0 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.32 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.62-8.64 (m, 1H), 8.83-8.84 (m, 1H).

[実施例 304]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 304)

実施例 187 と同様にして、化合物 186 の代わりに化合物 303 (75.0 mg, 0.276 mmol) から標記化合物 304 (69.0 mg, 57%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.50 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.04-8.07 (m, 1H), 8.70-8.72 (m, 1H), 8.80-8.81 (m, 1H), 8.83 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 377.

融点: 245-248 °C.

[実施例 305]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物305)

実施例188と同様にして、塩化アセチルの代わりにシクロプロパンカルボニル=クロリド (109 mg, 1.04 mmol) を用い、化合物186の代わりに化合物303 (131 mg, 0.482 mmol) から標記化合物305 (33.2 mg, 20%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.92-0.98 (m, 2H), 1.15-1.19 (m, 2H), 1.50-1.59 (m, 1H), 6.30-6.31 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.14 (s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.

融点: 231-233 °C.

[実施例306]

4-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物306)

実施例187と同様にして、イソニコチン酸の代わりに4-シアノ安息香酸 (344 mg, 2.34 mmol) を用い、化合物186の代わりに化合物303 (106 mg, 0.390 mmol) から標記化合物306 (33.8 mg, 22%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.51 (dd, $J = 1.7, 3.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 8.04-8.05 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.80-8.81 (m, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

融点: 288-290 °C.

[実施例307]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド (化合物307)

実施例188と同様にして、塩化アセチルの代わりに2-フロイル=クロリド (75.5 mL, 0.766 mmol) を用い、化合物186の代わりに化合物303 (116 mg, 0.428 mmol) から標記化合物307 (20.7 mg, 13%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.50 (dd, $J = 2.0, 3.3$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.70 (dd, $J = 1.6, 4.9$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 13.34 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.

融点: 234-236 °C.

[実施例308]

N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 308)

参考例 8 で得られる化合物 h (500 mg, 1.45 mmol) を THF (7.5 mL) に溶解し、 -78°C 、アルゴン気流下で、1.58mol/L n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (2.02 mL, 3.19 mmol) を加えて、 -78°C で 15 分間攪拌した。反応液に 2-メチルニコチン酸エチル (723 mg, 4.35 mmol) を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製することにより、標記化合物 308 (83.0 mg, 15%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.43 (s, 9H), 2.61 (s, 3H), 6.41 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 8.52-8.54 (m, 1H).

[実施例 309]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-メチルピリジン-3-イル=ケトン (化合物 309)

化合物 308 (83.0 mg, 0.215 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:4) で精製することにより、標記化合物 309 (60.0 mg, 99%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.53 (s, 3H), 6.12-6.14 (m, 1H), 6.93-7.05 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.51-8.54 (m, 1H).

[実施例 310]

N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 310)

実施例 187 と同様にして、化合物 186 の代わりに化合物 309 (60.0 mg, 0.215 mmol) から標記化合物 310 (42.0 mg, 50%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.53 (s, 3H), 6.53 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 4.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.8, 7.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.53 (dd, $J = 1.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 13.7 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.

融点: 230-234 °C.

[実施例 3 1 1]

N- [4- (2-フリル) -5- (2-メチルピリジン-5-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 3 1 1)

実施例 1 8 5 と同様にして、ピコリン酸の代わりに 6-メチルニコチン酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (1.77 g, 5.13 mmol) から標記化合物 3 1 1 (1.44 g, 73%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.49 (s, 9H), 3.31 (s, 3H), 6.48 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 2.3, 8.3$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 12.2 (br s, 1H).

[実施例 3 1 2]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾール-5-イル=2-メチルピリジン-5-イル=ケトン (化合物 3 1 2)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 3 1 1 (1.41 g, 3.66 mmol) から標記化合物 3 1 2 (1.04 g, 100%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.45 (s, 3H), 6.41 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 2.3, 7.9$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

[実施例 3 1 3]

N- [4- (2-フリル) -5- (2-メチルピリジン-5-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 1 3)

化合物 3 1 2 (200 mg, 0.701 mmol) を DMF (3.5 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (259 mg, 2.10 mmol)、EDC 塩酸塩 (403 mg, 2.10 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (322 mg, 2.10 mmol) を加えて、60°C で 3 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を 2-プロパノールで再結晶することにより標記化合物 3 1 3 (170 mg, 62%) を得た。
 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.51 (s, 3H), 6.52 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.3, 8.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 13.6 (s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.

融点: 230-232 °C (分解) . . .

[実施例 3 1 4]

4-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-5-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 3 1 4)

実施例 3 1 3 と同様に、イソニコチン酸の代わりに 4-シアノ安息香酸を用い、化合物 3 1 2 (242 mg, 0.848 mmol) から標記化合物 3 1 4 (253 mg, 72%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.51 (s, 3H), 6.52 (dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 0.8, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 13.6 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.

融点: 261-265 °C.

[実施例 3 1 5]

N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-5-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド (化合物 3 1 5)

実施例 3 1 3 と同様に、イソニコチン酸の代わりに 2-フランカルボン酸を用い、化合物 3 1 2 (200 mg, 0.701 mmol) から標記化合物 3 1 5 (155 mg, 52%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.51 (s, 3H), 6.50 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.1, 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 13.3 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.

融点: 197-209 °C.

[実施例 3 1 6]

N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-5-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-3-カルボキサミド (化合物 3 1 6)

実施例 3 1 3 と同様に、イソニコチン酸の代わりに 3-フランカルボン酸を用い、化合物 3 1 2 (200 mg, 0.701 mmol) から標記化合物 3 1 6 (102 mg, 27%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.47 (s, 3H), 6.50 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.11-7.12 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.

融点: 229-231 °C.

[実施例 3 1 7]

N- [4- (2-フリル) -5- (2-メトキシピリジン-5-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 3 1 7)

実施例 2 8 3 と同様にして、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりに5-ブロモ-2-メトキシピリジンを用い、化合物 9 8 の代わりに化合物 1 3 4 (2.49 g, 7.05 mmol) から標記化合物 3 1 7 (2.09 g, 83%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.47 (s, 9H), 3.99 (s, 3H), 6.39 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 0.9, 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 0.6, 3.3$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 0.9, 2.4$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 0.6, 1.8$ Hz, 1H), 9.48 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 402$.

[実施例 3 1 8]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾール-5-イル=2-メトキシピリジン-5-イル=ケトン (化合物 3 1 8)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 3 1 7 (2.09 g, 5.85 mmol) から標記化合物 3 1 8 (1.51 g, 86%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.85 (s, 3H), 6.43 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 8.03 (br s, 2H), 8.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 302$.

[実施例 3 1 9]

N- [4- (2-フリル) -5- (2-メトキシピリジン-5-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 1 9)

実施例 2 8 3 と同様にして、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりに5-ブロモ-2-メトキシピリジンを用い、メタノールでリスラリーすることにより、化合物 9 8 (200 mg, 0.558 mmol) から標記化合物 3 1 9 (44.5 mg, 20%) を褐色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.91 (s, 3H), 6.54 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 0.8, 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.3, 5.4$ Hz, 2H), 8.52 (dd, $J = 0.8, 2.7$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J = 1.3, 5.4$ Hz, 2H), 13.60 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 407$.

融点: 246-257 (分解) °C.

[実施例 3 2 0]

N-[5-(2-クロロピリジン-5-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 3 2 0)

実施例 1 7 6 と同様に、2-シアノ安息香酸の代わりに 6-クロロニコチン酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (3.45 g, 10.0 mmol) から標記化合物 3 2 0 (1.65 g, 41%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.53 (s, 9H), 6.41 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.34 (dd, 0.5, 8.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.71 (dd, $J = 0.5, 2.4$ Hz, 1H).

[実施例 3 2 1]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-クロロピリジン-5-イル=ケトン (化合物 3 2 2)

実施例 1 8 6 と同様に、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 3 2 0 (1.00 g, 2.46 mmol) から標記化合物 3 2 1 (752 mg, 100%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.45 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 1.6$, Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 8.22 (br s, 2H), 8.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.

[実施例 3 2 2]

N-[5-(2-クロロピリジン-5-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 2 2)

実施例 1 8 7 と同様に、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 3 2 1 (750 mg, 2.46 mmol) から標記化合物 3 2 2 (920 mg, 91%) を黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.54 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.67-7.69 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.33-8.35 (m, 1H), 8.83 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 13.65 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{C}^{35}\text{ClM}\cdot\text{H}]$ 409, $[\text{C}^{37}\text{ClM}\cdot\text{H}]$ 411.

[実施例 3 2 3]

N-{5-[2-(ジメチルアミノ)ピリジン-5-イルカルボニル]-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 2 3)

化合物 3 2 2 (200 mg, 0.486 mmol) を 1, 4-ジオキササン (1 mL) に懸濁し、2mol/L ジメチルアミンの THF 溶液 (2.43 mL, 4.86 mmol) を加えて、加熱還流下で 4 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をエタノールでリスラリーすることにより、標記化合物 3 2 3 (111 mg, 54%)

を褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.12 (s, 6H), 6.55 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.51 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.

融点: 260-265 (分解) $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 3 2 4]

N- [4- (2-フリル) -5- (2-モルホリノピリジン-5-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 2 4)

実施例 3 2 3 と同様にして、ジメチルアミンの代わりにモルホリンを用い、化合物 3 2 2 (200 mg, 0.486 mmol) から標記化合物 3 2 4 (46.4 mg, 21%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.25-3.35 (m, 4H), 3.60-3.70 (m, 4H), 6.55 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 6.2$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 6.2$ Hz, 2H), 13.52 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.

融点: 195-205 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 3 2 5]

N- {4- (2-フリル) -5- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-5-イルカルボニル] チアゾール-2-イル} ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 2 5)

実施例 3 2 3 と同様にして、ジメチルアミンの代わりに 1-メチルピペラジンを用い、化合物 3 2 2 (200 mg, 0.486 mmol) から標記化合物 3 2 5 (110 mg, 47%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.28 (s, 3H), 2.47-2.50 (m, 4H), 3.65-3.75 (m, 4H), 6.55 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.4, 4.5$ Hz, 2H), 8.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J = 1.4, 4.5$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.

融点: 195-205 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 3 2 6]

N- {4- (2-フリル) -5- [2- (4-ヒドロキシピペリジノ) ピリジン-5

ーイルカルボニル] チアゾールー 2-イル} ピリジンー 4-カルボキサミド (化合物 3 2 6)

実施例 3 2 3 と同様にして、ジメチルアミンの代わりに 4-ヒドロキシピペリジンを用い、化合物 3 2 2 (200 mg, 0.486 mmol) から標記化合物 3 2 6 (95.0 mg, 41%) を褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.28-1.41 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 3.16-3.17 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 2H), 4.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.6$, 3.5 Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 0.8$, 3.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 0.8$, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.4$, 9.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6$, 4.6 Hz, 2H), 8.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 1.6$, 4.6 Hz, 2H), 13.51 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.

融点: 264-268 °C.

[実施例 3 2 7]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジンー 4-イルカルボニル) チアゾールー 2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 3 2 7)

実施例 1 8 5 と同様にして、ピコリン酸の代わりにイソニコチン酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (500 mg, 1.45 mmol) から標記化合物 3 2 7 (125 mg, 23%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 9H), 6.40 (dd, $J = 1.7$, 3.3 Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.67 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

[実施例 3 2 8]

2-アミノ-4-(2-フリル) チアゾールー 5-イル=4-ピリジル=ケトン (化合物 3 2 8)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 3 2 7 (125 mg, 0.337 mmol) から標記化合物 3 2 8 (91.0 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 5.68 (br s, 2H), 6.35 (dd, $J = 1.8$, 3.3 Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.62 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

[実施例 3 2 9]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリジンー 4-イルカルボニル) チアゾールー 2-イル] ピリジンー 4-カルボキサミド (化合物 3 2 9)

実施例 1 8 7 と同様にして、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 3 2 8 (91.0 mg, 0.335 mmol) から標記化合物 3 2 9 (72.0 mg, 57%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.65 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 8.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.

融点: 276-285 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 330]

N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 330)

実施例 185 と同様にして、ピコリン酸の代わりに 2-メチルイソニコチン酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (1.84 g, 5.33 mmol) から標記化合物 330 (1.26 g, 61%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.53 (s, 9H), 2.57 (s, 3H), 6.42 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

[実施例 331]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-メチルピリジン-4-イル=ケトン (化合物 331)

実施例 186 と同様にして、化合物 185 の代わりに化合物 330 (1.26 g, 3.27 mmol) から標記化合物 331 (872 mg, 93%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.53 (s, 3H), 5.67 (br s, 2H), 6.36 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

[実施例 332]

N-[4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 332)

化合物 331 (150 mg, 0.526 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (259 mg, 2.10 mmol)、EDC 塩酸塩 (403 mg, 2.10 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (322 mg, 2.10 mmol) を加えて、60 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を 2-プロパノールで再結晶することにより、標記化合物 332 (78.0 mg, 38%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.59 (s, 3H), 6.38 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.59 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 391.

融点: 223-225 °C.

[実施例 3 3 3]

N- [4- (2-フリル) -5- (2-メチルピリジン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2-メチルピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 3 3)

実施例 3 3 2 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 2-メチルイソニコチン酸を用い、化合物 3 3 1 (150 mg, 0.526 mmol) から標記化合物 3 3 3 (59.0 mg, 28%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.47 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 6.54 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 13.6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 405.

融点: 205-229 °C.

[実施例 3 3 4]

N- [4- (2-フリル) -5- (2-メトキシピリジン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 3 3 4)

実施例 1 7 6 と同様にして、2-シアノ安息香酸の代わりに参考例 1 1 で得られる化合物 k を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (4.45 g, 12.9 mmol) から標記化合物 3 3 4 (2.34 g, 47%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.47 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 6.44 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 0.8, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 1.4, 5.1 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 8.21 (dd, J = 0.8, 5.1 Hz, 1H), 9.26 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 402.

[実施例 3 3 5]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾール-5-イル=2-メトキシピリジン-4-イル=ケトン (化合物 3 3 5)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 3 3 4 (2.34 g, 6.55 mmol) から標記化合物 3 3 5 (1.49 g, 76%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 3.82 (s, 3H), 6.45 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 0.8, 1.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 0.5, 3.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 1.4, 5.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 0.5, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 0.8, 5.1 Hz, 1H), 8.22 (br s, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 302.

[実施例 3 3 6]

N-[4-(2-フリル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 336)

実施例 187 と同様にして、化合物 186 の代わりに化合物 335 (100 mg, 0.332 mmol) から粗製の化合物 336 を得た。該粗製の化合物 336 をエタノールでリストラリーすることにより標記化合物 336 (101 mg, 77%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.87 (s, 3H), 6.54-6.58 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 13.69 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.

融点: 237-239 °C.

[実施例 337]

N-[4-(2-フリル)-5-(2-モルホリノピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 337)

実施例 176 と同様にして、2-シアノ安息香酸の代わりに 2-モルホリノニコチン酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (1.31 g, 3.80 mmol) から標記化合物 337 (672 mg, 43%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.49 (s, 9H), 3.49 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.80 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 6.44 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 6.86 (dd, $J = 1.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 0.6, 4.8$ Hz, 1H), 9.11 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.

[実施例 338]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-モルホリノピリジン-4-イル=ケトン (化合物 338)

実施例 186 と同様にして、化合物 185 の代わりに化合物 337 (672 mg, 1.63 mmol) から標記化合物 338 (484 mg, 83%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.33 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.64 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 6.46 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.71-6.72 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.16 (br s, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.

[実施例 339]

N-[4-(2-フリル)-5-(2-モルホリノピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 339)

実施例 187 と同様にして、化合物 186 の代わりに化合物 338 (485 mg, 1.36 mmol) から粗製の化合物 339 を得た。該粗製の化合物 339 をエタノールでリス

ラリーすることにより標記化合物 3 3 9 (447 mg, 71%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.40 (dd, $J = 4.1, 5.1$ Hz, 4H), 3.66 (dd, $J = 4.1, 5.1$ Hz, 4H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 13.67 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.

融点: 270-273 °C.

[実施例 3 4 0]

N- [4- (フラン-2-イル) -5- (フラン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 3 4 0)

実施例 1 8 5 と同様にして、ピコリン酸の代わりに 2-フランカルボン酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (500 mg, 1.45 mmol) から標記化合物 3 4 0 (187 mg, 36%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 9H), 6.47 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.45-7.46 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

[実施例 3 4 1]

2-アミノ-4- (フラン-2-イル) チアゾール-5-イル=フラン-2-イル=ケトン (化合物 3 4 1)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 3 4 0 (187 mg, 0.519 mmol) から標記化合物 3 4 1 (115 mg, 85%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.45-6.46 (m, 1H), 6.49-6.51 (m, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.51-7.52 (m, 1H).

[実施例 3 4 2]

N- [4- (フラン-2-イル) -5- (フラン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 4 2)

実施例 1 8 7 と同様にして、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 3 4 1 (115 mg, 0.442 mmol) から標記化合物 3 4 2 (112 mg, 70%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.60 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 1.5, 3.7$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 8.82 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.

融点: 245-248 °C.

[実施例 3 4 3]

N-〔4-（2-フリル）-5-（5-メチルフラン-2-イルカルボニル）チアゾール-2-イル〕ピリジン-4-カルボキサミド（化合物343）

実施例283と同様にして、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりに2-メチルフランを用い、化合物98（300 mg, 0.837 mmol）から標記化合物343（195 mg, 61%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.41 (s, 3H), 6.21 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 0.7, 3.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.85 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.

融点: 185-189 °C.

〔実施例344〕

N-〔4-（フラン-2-イル）-5-（フラン-3-イルカルボニル）チアゾール-2-イル〕カルバミン酸 *tert*-ブチル（化合物344）

実施例185と同様にして、ピコリン酸の代わりに3-フランカルボン酸を用い、参考例8で得られる化合物h（500 mg, 1.45 mmol）から標記化合物344（79.0 mg, 15%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.50 (s, 9H), 6.44-6.48 (m, 1H), 6.82-6.83 (m, 1H), 7.31-7.45 (m, 3H), 7.94-7.96 (m, 1H), 8.67 (br s, 1H).

〔実施例345〕

2-アミノ-4-（2-フリル）チアゾール-5-イル=フラン-3-イル=ケトン（化合物345）

実施例186と同様にして、化合物185の代わりに化合物344（79.0 mg, 0.219 mmol）から標記化合物345（40.0 mg, 70%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.39 (dd, J = 1.8, 3.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 0.7, 3.7 Hz, 1H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.34-7.35 (m, 1H), 7.78-7.79 (m, 1H).

〔実施例346〕

N-〔4-（フラン-2-イル）-5-（フラン-3-イルカルボニル）チアゾール-2-イル〕ピリジン-4-カルボキサミド（化合物346）

実施例187と同様にして、化合物186の代わりに化合物345（40.0 mg, 0.154 mmol）から標記化合物346（34.0 mg, 61%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.61 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.83-6.84 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83-7.84 (m, 1H), 8.03 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.31-8.32 (m, 1H), 8.84 (d, J = 5.9 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 366.

融点: 217-231 °C.

[実施例 3 4 7]

N- [4- (2-フリル) -5- (チオフェン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 4 7)

実施例 2 8 3 と同様にして、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりにチオフェンを用い、化合物 9 8 (100 mg, 0.279 mmol) から標記化合物 3 4 7 (80.0 mg, 75%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 6.59 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 3.9, 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.1, 3.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.09 (dd, J = 1.1, 5.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 13.6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 382.

融点: 208-210 °C.

[実施例 3 4 8]

N- [4- (2-フリル) -5- (チアゾール-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 4 8)

実施例 2 8 3 と同様にして、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりにチアゾールを用い、化合物 9 8 (100 mg, 0.279 mmol) から標記化合物 3 4 8 (19.0 mg, 18%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 6.72 (dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 13.7 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 383.

融点: 228-240 °C.

[実施例 3 4 9]

N- [4- (2-フリル) -5- (5-メチルチアゾール-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 4 9)

実施例 2 8 3 と同様にして、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりに5-メチルチアゾールを用い、化合物 9 8 (200 mg, 0.558 mmol) から標記化合物 3 4 9 (150 mg, 68%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.59 (s, 3H), 6.71 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.85 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 13.6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 397.

融点: 275-277 (分解) °C.

[実施例 3 5 0]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-メチルチアゾール-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 5 0)

実施例 2 8 3 と同様にして、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりに 4-メチルチアゾールを用い、化合物 9 8 (200 mg, 0.558 mmol) から標記化合物 3 5 0 (175 mg, 79%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.50 (s, 3H), 6.69 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.83-7.85 (m, 2H), 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.83 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 13.6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 397.

融点: 250-255 °C.

[実施例 3 5 1]

N- [5- (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イルカルボニル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 5 1)

実施例 2 8 3 と同様にして、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりに 4, 5-ジメチルチアゾールを用い、化合物 9 8 (200 mg, 0.558 mmol) から標記化合物 3 5 1 (131 mg, 57%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.41 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 6.69 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 0.7, 3.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.84 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 13.6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 411.

融点: 270-272 (分解) °C.

[実施例 3 5 2]

N- {4- (2-フリル) -5- [1- (トリイソプロピルシリル) ピロール-3-イルカルボニル] チアゾール-2-イル} ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 5 2)

実施例 2 8 3 と同様にして、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりに 3-ブロモ-1- (トリイソプロピルシリル) ピロールを用い、化合物 9 8 (179 mg, 0.500 mmol) から標記化合物 3 5 2 (156 mg, 60%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 0.96-1.03 (m, 18H), 1.41-1.49 (m, 3H), 6.52 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.64-6.65 (m, 1H), 6.91-6.92 (m, 2H), 7.31-7.32 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.80 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

[実施例 3 5 3]

N-〔4-（2-フリル）-5-（ピロール-3-イルカルボニル）チアゾール-2-イル〕ピリジン-4-カルボキサミド（化合物 3 5 3）

化合物 3 5 2（155 mg, 0.298 mmol）および 0.1mol/L 塩酸（2.5 mL）をエタノール（2.5 mL）に溶解し、90℃で 2 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：4）で精製することにより、標記化合物 3 5 3（89.0 mg, 82%）を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 6.51-6.54 (m, 1H), 6.57 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.89-6.90 (m, 1H), 6.97 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.41-7.42 (m, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.83 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 11.6 (br s, 1H), 13.5 (br s, 1H).

融点: 259-260 °C.

[実施例 3 5 4]

N-〔4-（2-フリル）-5-（1-メチルピロール-3-イルカルボニル）チアゾール-2-イル〕ピリジン-4-カルボキサミド（化合物 3 5 4）

化合物 3 5 3（105 mg, 0.288 mmol）を DMF（1.4 mL）に溶解し、55%水素化ナトリウム（25.3 mg, 0.576 mmol）およびヨウ化メチル（0.0179 mL, 0.288 mmol）を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製することにより、標記化合物 3 5 4（97.0 mg, 89%）を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 3.69 (s, 3H), 6.36 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.61-6.62 (m, 1H), 6.71-6.72 (m, 1H), 7.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33-7.34 (m, 1H), 7.74 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.82 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 10.7 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 379.

融点: 209-211 °C.

[実施例 3 5 5]

N-〔5-（1-エチルピロール-3-イルカルボニル）-4-（2-フリル）チアゾール-2-イル〕ピリジン-4-カルボキサミド（化合物 3 5 5）

実施例 3 5 4 と同様にして、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用い、化合物 3 5 3（105 mg, 0.288 mmol）から標記化合物 3 5 5（99.0 mg, 88%）を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.44 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.94 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 6.34

(dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.66-6.72 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.33-7.34 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 10.9 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 393.

融点: 127-134 °C.

[実施例 3 5 6]

N- [5- (1-ベンジルピロール-3-イルカルボニル)-4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 5 6)

実施例 3 5 4 と同様にして、ヨウ化メチルの代わりに塩化ベンジルを用い、化合物 3 5 3 (100 mg, 0.274 mmol) から標記化合物 3 5 6 (106 mg, 85%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.06 (s, 2H), 6.35 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.65-6.75 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 5H), 7.73 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.81 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 10.6 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 455.

融点: 175-178 °C.

[実施例 3 5 7]

N- [5- (5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル)-4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 5 7)

WO01/57004 記載の方法で得られる 2-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール (116 mg, 0.919 mmol) を THF (4 mL) に溶解し、 -78°C 、アルゴン気流下で、2.00mol/L リチウムジイソプロピルアミドの THF 溶液 (0.420 mL, 0.840 mmol) を加えて、 -78°C で 15 分間攪拌した。反応液に化合物 9 8 (100 mg, 0.279 mmol) の THF (2 mL) 溶液を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をエタノールでリサラリーすることにより標記化合物 3 5 7 (80.7 mg, 68%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40 (s, 9H), 6.71 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 1.6, 6.2$ Hz, 2H), 8.85 (dd, $J = 1.6, 6.2$ Hz, 2H), 13.77 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 424.

融点: 190-255 (分解) °C.

[実施例 3 5 8]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾール-5-イル=2-オキソ-1, 2-ジヒ

ドロピリジン-5-イル=ケトン (化合物 3 5 8)

化合物 3 1 8 (1.36 g, 4.51 mmol) を酢酸 (4 mL) に溶解し、48%臭化水素酸 (4 mL) を加えて、100℃で 1 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸ナトリウム水溶液に注入し、析出した固体を濾取することにより、標記化合物 3 5 8 (1.20 g, 93%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.18 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H).

[実施例 3 5 9]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル=ケトン (化合物 3 5 9)

実施例 1 2 6 と同様にして、化合物 q の代わりに化合物 3 5 8 (287 mg, 1.00 mmol) から標記化合物 3 5 9 (160 mg, 53%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.30 (s, 3H), 6.30 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 2.7, 9.7$ Hz, 1H), 7.94 (br s, 2H), 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.

[実施例 3 6 0]

N-[4-(2-フリル)-5-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 6 0)

実施例 1 8 7 と同様にして、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 3 5 9 (160 mg, 0.530 mmol) から粗製の化合物 3 6 0 を得た。該粗製の化合物 3 6 0 をメタノールでリソラリーすることにより、標記化合物 3 6 0 (134 mg, 64%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.33 (s, 3H), 6.41 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 2.2, 3.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 2.4, 9.7$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.58 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.

融点: 294-295 °C.

[実施例 3 6 1]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル=ケトン (化合物 3 6 1)

実施例 1 2 6 と同様にして、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用い、化合物

q の代わりに化合物 3 5 8 (287 mg, 1.00 mmol) から標記化合物 3 6 1 (160 mg, 51%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.01 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 3.79 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz, 1H), 7.93 (br s, 2H), 8.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.

[実施例 3 6 2]

N-[5-(1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 6 2)

実施例 1 8 7 と同様にして、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 3 6 1 (160 mg, 0.510 mmol) から粗製の化合物 3 6 2 を得た。該粗製の化合物 3 6 2 をメタノールでリソラーすることにより、標記化合物 3 6 2 (80.7 mg, 38%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.85 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.7, 9.7$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.85 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 13.59 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.

融点: 295-296 °C.

[実施例 3 6 3]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル=ケトン (化合物 3 6 3)

実施例 1 2 6 と同様にして、ヨウ化メチルの代わりに臭化ベンジルを用い、化合物 q の代わりに化合物 3 6 2 (287 mg, 1.00 mmol) から標記化合物 3 6 3 (130 mg, 34%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.02 (s, 2H), 6.36 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 1.6, 7.5$ Hz, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.43 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 2.7, 9.7$ Hz, 1H), 7.90 (br s, 2H), 8.29 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.

[実施例 3 6 4]

N-[5-(1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド

ド (化合物 3 6 4)

実施例 1 8 7 と同様に、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 3 6 3 (130 mg, 0.340 mmol) から粗製の化合物 3 6 4 を得た。該粗製の化合物 3 6 4 をメタノールでリソラーすることにより、標記化合物 3 6 4 (98.1 mg, 60%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.05 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 1.9$, 3.2 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 2.7$, 9.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.6$, 4.6 Hz, 2H), 8.51 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.83 (dd, $J = 1.6$, 4.6 Hz, 2H), 13.57 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483.

融点: 265-282 (分解) $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 3 6 5]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル=ケトン (化合物 3 6 5)

実施例 3 5 8 と同様に、化合物 3 1 8 の代わりに化合物 3 3 5 (1.14 g, 3.78 mmol) から標記化合物 3 6 5 (444 mg, 41%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.15 (dd, $J = 1.6$, 6.2 Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.9$, 3.5 Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 11.65 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.

[実施例 3 6 6]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル=ケトン (化合物 3 6 6)

実施例 1 2 6 と同様に、化合物 q の代わりに化合物 3 6 5 (140 mg, 0.487 mmol) から標記化合物 3 6 6 (114 mg, 77%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.39 (s, 3H), 6.19 (dd, $J = 1.9$, 7.0 Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.9$, 3.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 0.8$, 3.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 0.8$, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.20 (br s, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.

[実施例 3 6 7]

N-[4-(2-フリル)-5-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 6 7)

実施例 1 8 7 と同様に、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 3 6 6 (114 mg, 0.378 mmol) から粗製の化合物 3 6 7 を得た。該粗製の化合物 3 6 7 をメタノール

でリスラリーすることにより、標記化合物 3 6 7 (35.2 mg, 23%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.44 (s, 3H), 6.38 (dd, $J = 1.9, 7.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.70-7.77 (m, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz, 2H), 13.69 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 407$.

融点: 243-255 (分解) $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 3 6 8]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル=ケトン (化合物 3 6 8)

実施例 1 2 6 と同様にして、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用い、化合物 q の代わりに化合物 3 6 5 (140 mg, 0.487 mmol) から標記化合物 3 6 8 (91.0 mg, 59%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.86 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.20 (dd, $J = 1.6, 4.9$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 0.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.21 (br s, 2H)

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 316$.

[実施例 3 6 9]

N-[5-(1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 3 6 9)

実施例 1 8 7 と同様にして、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 3 6 8 (81.5 mg, 0.258 mmol) から粗製の化合物 3 6 9 を得た。該粗製の化合物 3 6 9 をメタノールでリスラリーすることにより標記化合物 3 6 9 (31.4 mg, 29%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.91 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.38 (dd, $J = 1.9, 7.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 13.69 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 421$.

融点: 277-281 $^{\circ}\text{C}$.

[実施例 3 7 0]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル=ケトン (化合物 370)

実施例 126 と同様にして、ヨウ化メチルの代わりに臭化ベンジルを用い、化合物 q の代わりに化合物 365 (140 mg, 0.487 mmol) から標記化合物 370 (142 mg, 77%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.07 (s, 2H), 6.23 (dd, $J = 2.2, 7.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 4H), 7.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.22 (br s, 2H)

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.

[実施例 371]

N-[5-(1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 371)

実施例 187 と同様にして、化合物 186 の代わりに化合物 370 (121 mg, 0.319 mmol) から粗製の化合物 371 を得た。該粗製の化合物 371 をメタノールでリソラリーすることにより標記化合物 371 (25.1 mg, 16%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.11 (s, 2H), 6.41 (dd, $J = 1.9, 6.7$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.20-7.41 (m, 5H), 7.55 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 13.68 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483.

融点: 288-291 °C.

[実施例 372]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピラジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 372)

実施例 185 と同様にして、ピコリン酸の代わりに 2-ピラジンカルボン酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (500 mg, 1.45 mmol) から標記化合物 372 (60.0 mg, 11%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.53 (s, 9H), 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 8.72-8.73 (m, 1H), 9.34-9.35 (m, 1H).

[実施例 373]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=ピラジン-2-イル=ケトン (化合物 373)

実施例 186 と同様にして、化合物 185 の代わりに化合物 372 (60.0 mg, 0.161 mmol) から標記化合物 373 (44.0 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.48 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 1.5, 2.5$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 9.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H).

[実施例 374]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピラジニン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 374)

実施例 187 と同様にして、化合物 186 の代わりに化合物 373 (44.0 mg, 0.161 mmol) から標記化合物 374 (50.0 mg, 82%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.63 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.74 (dd, $J = 1.3, 2.5$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.89 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 9.23 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.

融点: $> 300^\circ\text{C}$.

[実施例 375]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリミジン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 375)

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (0.233 mL, 1.38 mmol) を THF (6 mL) に溶解し、アルゴン気流下、 -78°C で 1.58 mol/L n -ブチルリチウムの n -ヘキサン溶液 (0.880 mL, 1.38 mmol) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。反応液に -78°C で化合物 98 (150 mg, 0.419 mmol) およびピリミジン (0.0990 mL, 1.26 mmol) の THF (2 mL) 溶液を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 375 (11.0 mg, 7%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.64 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.02-8.03 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.85 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 9.12-9.14 (m, 1H), 9.33-9.34 (m, 1H), 13.6 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.

融点: $> 300^\circ\text{C}$.

[実施例 376]

N-[4-(2-フリル)-5-(ピリダジン-3-イルカルボニル)チアゾール-

2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 376)

実施例 375 と同様にして、ピリミジンの代わりにピリダジンをを用い、化合物 98 (150 mg, 0.419 mmol) から標記化合物 376 (117 mg, 75%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.36 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.38-7.53 (m, 4H), 7.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.05 (dd, $J = 2.5, 9.6$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.

融点: 280-281 °C.

[実施例 377]

N-[5-アセチル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 377)

化合物 98 (1.01 g, 2.82 mmol) を THF (20 mL) に懸濁し、氷冷下、0.93mol/L 臭化メチルマグネシウムの THF 溶液 (12.0 mL, 11.2 mmol) を加えて、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、析出した固体を濾取することにより、標記化合物 377 (609 mg, 69%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO, δ ppm): 3.33 (s, 3H), 6.71 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 8.83 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 13.55 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.

融点: 252-259 °C (分解) .

[実施例 378]

N-[4-(2-フリル)-5-(トリフルオロアセチル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 378)

実施例 176 の工程 2 と同様にして、2-シアノ安息香酸フェニルの代わりにトリフルオロ酢酸フェニルを用い、参考例 8 で得られる化合物 h (520 mg, 1.51 mmol) から標記化合物 378 (366 mg, 67%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.53 (s, 9H), 6.61 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 8.90 (br s, 1H)

ESIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 361.

[実施例 379]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=トリフルオロメチル=ケトン (化合物 379)

実施例 186 と同様にして、化合物 185 の代わりに化合物 378 (366 mg, 1.01 mmol) から標記化合物 379 (172 mg, 65%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.75 (br s, 2H)

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.

[実施例 380]

N- [4- (2-フリル) -5- (トリフルオロアセチル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 380)

実施例 187 と同様にして、化合物 186 の代わりに化合物 379 (172 mg, 0.656 mmol) から標記化合物 380 (52.3 mg, 22%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.79 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H), 8.86 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 366.

融点: 268-270 °C.

[実施例 381]

N- [4- (2-フリル) -5-プロピオニルチアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 381)

化合物 98 (200 mg, 0.559 mmol) を THF (2 mL) に懸濁し、氷冷下、0.89mol/L 臭化エチルマグネシウムの THF 溶液 (2.00 mL, 1.78 mmol) を加えて、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、クロロホルムと 2-プロパノールの混合溶媒 (4 : 1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 200 : 1) で精製することにより、標記化合物 381 (27.2 mg, 15%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO, δ ppm): 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.88 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 0.7, 3.7$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 8.83 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 13.52 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.

融点: 225-240 °C (分解) .

[実施例 382]

N- [5-ブチリル-4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 382)

化合物 98 (200 mg, 0.559 mmol) を THF (5 mL) に懸濁し、氷冷下、1.01mol/L 臭化プロピルマグネシウムの THF 溶液 (2.00 mL, 2.02 mmol) を加えて、室温で 1 時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し

た。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：4）で精製することにより、標記化合物 382（76.3 mg, 40%）を黄緑色固体として得た。

^1H NMR (DMSO, δ ppm): 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.60-1.66 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.83 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 13.55 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 340.

融点: 191-194 °C.

[実施例 383]

N-[5-ブチリル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 383)

実施例 185 と同様にして、ピコリン酸の代わりに酪酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (1.57 g, 4.55 mmol) から標記化合物 383 (733 mg, 48%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.15-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.70-2.05 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 1.8 Hz, 3.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 0.8, 3.3 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.

[実施例 384]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=プロピル=ケトン (化合物 384)

実施例 186 と同様にして、化合物 185 の代わりに化合物 383 (618 mg, 1.84 mmol) から標記化合物 384 (159 mg, 15%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.15-2.05 (m, 4H), 5.46 (br s, 2H), 6.53 (dd, J = 1.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 0.7 Hz, 3.6 Hz, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237.

[実施例 385]

N-[5-ブチリル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物 385)

化合物 384 (79.8 mg, 0.338 mmol) および N,N-ジメチルアミノピリジン (2.10 mg, 0.0172 mmol) をピリジン (1.5 mL) に溶解し、氷冷下、シクロプロパンカルボニル=クロリド (0.0521 mL, 0.570 mmol) を加えて、室温で 5.5 時間攪拌した。

反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をエタノールで再結晶することにより、標記化合物 385 (57.1 mg, 55%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.92-1.02 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.16-1.25 (m, 2H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 2H), 2.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.56 (dd, $J = 1.8$, 3.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 0.7$, 3.7 Hz, 1H), 9.95 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.

融点: 170-172 °C.

[実施例 386]

N-[5-ブチル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド (化合物 386)

実施例 385 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 2-フロイル=クロリド (57.1 mL, 0.582 mmol) を用い、化合物 384 (80.0 mg, 0.339 mmol) から標記化合物 386 (28.9 mg, 76%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.7$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 1.8$, 3.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.7$, 3.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 0.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 0.7$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 9.80 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.

融点: 172-176 °C.

[実施例 387]

N-[5-ブチル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-(クロロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 387)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに WO03/043636 に記載の方法に従って得られる 2-(クロロメチル)イソニコチン酸を用い、化合物 186 の代わりに化合物 384 (100 mg, 0.423 mmol) から標記化合物 387 (151 mg, 92%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.78-1.84 (m, 2H), 2.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.44 (dd, $J = 1.8$, 3.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.61-7.71 (m, 1H), 7.74 (dd, $J = 0.7$, 3.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

[実施例 388]

N-[5-ブチリル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-(メトキシメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 388)

化合物 387 (262 mg, 0.671 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、55%水素化ナトリウム (34.0 mg, 0.775 mmol) を加えて、加熱還流下で 4 時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1) で精製することにより、標記化合物 388 (142 mg, 55%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.77-1.83 (m, 2H), 2.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.43 (d, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.61-7.71 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386.

[実施例 389]

N-[5-ブチリル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシメチル]ピリジン-4-カルボキサミド塩酸塩 (化合物 389)

化合物 387 (247 mg, 0.635 mmol) を 2-(ジメチルアミノ)エタノール (3 mL) に溶解し、55%水素化ナトリウム (55.0 mg, 1.27 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、標記化合物のフリー体を得た。得られたフリー体に 4 mol/L 塩化水素の酢酸エチル溶液を加えて、析出した固体を濾取することにより、標記化合物 389 (248 mg, 82%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.57-1.63 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.16 (s, 6H), 3.53 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.60 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 0.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.05-8.15 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.

[実施例 390]

N-[5-ブチリル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-2-モルホリノアセトアミド (化合物 390)

実施例 287 と同様にして、化合物 286 の代わりに化合物 384 (150 mg, 0.526 mmol) から標記化合物 390 (150 mg, 69%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.987 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.74-1.80 (m, 2H), 2.67 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.57 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 364.

[実施例 391]

N-[4-(2-フリル)-5-イソブチルチアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 391)

実施例 176 と同様にして、2-シアノ安息香酸の代わりにイソ酪酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (1.16 g, 3.36 mmol) から標記化合物 391 (618 mg, 55%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.54 (s, 9H), 3.16 (septet, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 0.7, 3.7$ Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 337.

[実施例 392]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=イソプロピル=ケトン (化合物 392)

実施例 186 と同様にして、化合物 185 の代わりに化合物 391 (618 mg, 1.80 mmol) から標記化合物 392 (217 mg, 27%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.00 (septet, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 237.

融点: 195-199 °C.

[実施例 393]

N-[4-(2-フリル)-5-イソブチルチアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 393)

化合物 392 (100 mg, 0.424 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (205 mg, 1.68 mmol)、EDC 塩酸塩 (324 mg, 1.69 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (259 mg, 1.69 mmol) を加えて、60°C で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をエタノールで再結晶することにより標記化合物 393 (103 mg, 71%) を淡緑色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 3.26 (septet, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 0.8, 3.7$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 10.17 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]⁺ 342.

融点: 179-182 °C.

[実施例 3 9 4]

N- [4- (2-フリル) - 5-イソブチルチアゾール-2-イル] シクロプロパンカルボキサミド (化合物 3 9 4)

実施例 3 8 5 と同様に、化合物 3 8 4 の代わりに化合物 3 9 2 (100 mg, 0.424 mmol) から標記化合物 3 9 4 (95.3 mg, 73%) を桃色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.93-1.03 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.43-1.53 (m, 1H), 3.16 (septet, J = 7.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.8, 3.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 0.7, 3.7 Hz, 1H), 10.07 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]⁺ 305.

融点: 178-182 °C.

[実施例 3 9 5]

N- [4- (2-フリル) - 5- (1-ヒドロキシペンチル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 3 9 5)

化合物 9 2 (298 mg, 1.01 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、-78°C、アルゴン気流下で 1.59mol/L n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (5.70 mL, 9.06 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1) で精製することにより、標記化合物 3 9 5 (224 mg, 63%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.34-1.45 (m, 13H), 1.79-1.97 (m, 2H), 5.43-5.49 (m, 1H), 5.46 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 1.8, 3.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 0.8, 3.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H).

[実施例 3 9 6]

N- [4- (2-フリル) - 5-バレルチアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 3 9 6)

実施例 2 9 7 と同様に、化合物 2 9 6 の代わりに化合物 3 9 5 (224 mg, 0.635 mmol) から標記化合物 3 9 6 (134 mg, 60%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.62-1.77 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.55 (dd, J = 1.8, 3.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 0.8, 3.4 Hz, 1H), 8.62 (br s, 1H).

[実施例 3 9 7]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾール-5-イル=ブチル=ケトン (化合物 3

97)

実施例186と同様にして、化合物185の代わりに化合物396 (134 mg, 0.384 mmol) から標記化合物397 (71.7 mg, 75%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.29-1.41 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.99 (br s, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 1.0, 3.5$ Hz, 1H).

[実施例398]

N-[4-(2-フリル)-5-ピバロイルチアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物403)

実施例176と同様にして、2-シアノ安息香酸の代わりにピバル酸を用い、参考例8で得られる化合物h (2.26 g, 6.55 mmol) から標記化合物398 (286 mg, 12%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.33 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 6.47 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.5 Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.63 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.

[実施例399]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=tert-ブチル=ケトン (化合物399)

実施例186と同様にして、化合物185の代わりに化合物398 (286 mg, 0.817 mmol) を用いることにより標記化合物399 (205 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.30 (s, 9H), 5.26 (br s, 2H), 6.47 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.5 Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.

[実施例400]

N-[4-(2-フリル)-5-ピバロイルチアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物400)

化合物399 (102 mg, 0.408 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (199 mg, 1.63 mmol)、EDC 塩酸塩 (309 mg, 1.61 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (245 mg, 1.60 mmol) を加えて、60°Cで1.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をエタノールで再結晶することにより、標記化合物400 (115 mg, 79%) を淡黄緑色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.36 (s, 9H), 6.45 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J

= 0.5, 3.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.5$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 8.86 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 10.05 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 356.

融点: 240-245 °C.

[実施例 401]

N-[4-(2-フリル)-5-ピバロイルチアゾール-2-イル] シクロプロパンカルボキサミド (化合物 401)

実施例 400 と同様にして、イソニコチン酸の代わりにシクロプロパンカルボン酸 (0.130 mL, 1.61 mmol) を用い、化合物 399 (98.2 mg, 0.393 mmol) から標記化合物 401 (94.8 mg, 76%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.88-0.98 (m, 2H), 1.13-1.20 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.40-1.50 (m, 1H), 6.48 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 0.7, 3.7$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 10.15 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 319.

融点: 133-134 °C.

[実施例 402]

N-[4-(2-フリル)-5-(メトキシアセチル)チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 402)

実施例 185 と同様にして、ピコリン酸の代わりにメトキシ酢酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (2.69 g, 7.79 mmol) から標記化合物 402 (1.12 g, 42%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.46 (s, 9H), 3.47 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.54 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

[実施例 403]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=メトキシメチル=ケトン (化合物 403)

実施例 186 と同様にして、化合物 185 の代わりに化合物 402 (428 mg, 1.26 mmol) から標記化合物 403 (296 mg, 98%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.43 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

[実施例 404]

2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(メトキシアセチル)チアゾール-2-イル] ピリジン-5-カルボキサミド (化合物 404)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 6-クロロニコチン酸を用

い、化合物 186 の代わりに化合物 403 (100 mg, 0.420 mmol) から標記化合物 404 (129 mg, 81%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.51 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.48 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.

融点: 174-183 °C.

[実施例 405]

4-フルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(メトキシアセチル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 405)

実施例 187 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 4-フルオロ安息香酸を用い、化合物 186 の代わりに化合物 403 (100 mg, 0.420 mmol) から標記化合物 405 (138 mg, 91%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.50 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.51 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.93-7.97 (m, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361.

融点: 166-167 °C.

[実施例 406]

N-[5-(エトキシアセチル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 406)

実施例 185 と同様にして、ピコリン酸の代わりにエトキシ酢酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (1.59 g, 4.60 mmol) から標記化合物 406 (450 mg, 28%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 3.61 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

[実施例 407]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=エトキシメチル=ケトン (化合物 407)

実施例 186 と同様にして、化合物 185 の代わりに化合物 406 (450 mg, 1.28 mmol) から標記化合物 407 (247 mg, 77%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.57 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 3.5$ Hz,

1H).

[実施例 408]

N-[5-アクリロイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 408)

化合物 98 (1.00 g, 2.83 mmol) を THF (6 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、0°C で 1.0 mol/L 臭化ビニルマグネシウムの THF 溶液 (8.49 mL, 8.49 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製することにより、標記化合物 408 (697 mg, 74%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.45 (s, 9H), 5.76 (dd, J = 1.7, 10.2 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 1.7, 16.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 10.2, 16.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

[実施例 409]

N-[4-(2-フリル)-5-(2-メトキシエチルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 409)

化合物 408 (110 mg, 0.343 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、水酸化カリウム (20.0 mg, 0.356 mmol) を加えて、加熱還流下で 2.5 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製することにより、標記化合物 409 (124 mg, 0.343 mmol) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.47 (s, 9H), 3.07 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.76 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 6.52 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

[実施例 410]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-メトキシエチル=ケトン (化合物 410)

化合物 409 (124 mg, 0.343 mmol) をトリフルオロ酢酸 (3 mL) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより標記化合物 410 (79.0

mg, 87%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.96 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.72 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.61 (br s, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.53-7.54 (m, 2H).

[実施例 4 1 1]

N- [5- (2-エトキシエチルカルボニル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 4 1 1)

実施例 4 0 9 と同様にして、メタノールの代わりにエタノールを用い、化合物 4 0 8 (110 mg, 0.343 mmol) から標記化合物 4 1 1 (126 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.08 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.49 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

[実施例 4 1 2]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾール-5-イル=2-エトキシエチル=ケトン (化合物 4 1 2)

実施例 4 1 0 と同様にして、化合物 4 0 9 の代わりに化合物 4 1 1 (126 mg, 0.343 mmol) から標記化合物 4 1 2 (79.0 mg, 87%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.97 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.48 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.70 (br s, 2H), 6.51 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H).

[実施例 4 1 3]

N- [4- (2-フリル) -5- (3-メトキシプロパー 1-イニルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 1 3)

実施例 2 8 3 と同様にして、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりにメチルプロパルギルエーテル (65.5 mg, 0.935 mmol) を用い、化合物 9 8 (105 mg, 0.292 mmol) から標記化合物 4 1 3 (86.3 mg, 80%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.37 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.74 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 1.6, 4.5$ Hz, 2H), 8.84 (dd, $J = 1.6, 4.5$ Hz, 2H), 13.80 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368.

融点: 198-200 °C.

[実施例 4 1 4]

N- [4- (2-フリル) -5- (3-メトキシプロパー 1-イニルカルボニル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 4 1 4)

実施例 2 8 3 と同様にして、2-ブロモ-6-メトキシピリジンの代わりにメチル

プロパルギルエーテル (380 mg, 5.42 mmol) を用い、化合物 9 8 の代わりに化合物 1 3 4 (602 mg, 1.70 mmol) から標記化合物 4 1 4 (479 mg, 78%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.55 (s, 9H), 3.47 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.8$, 3.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 1.2$, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.2$, 3.0 Hz, 1H), 8.67 (br s, 1H).

[実施例 4 1 5]

N- [4- (2-フリル) -5- (3-メトキシプロピルカルボニル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 4 1 5)

化合物 4 1 4 (92.3 mg, 0.255 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (15.8 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより、標記化合物 4 1 5 (93.3 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.48 (s, 9H), 1.98-2.03 (m, 2H), 2.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.0$, 3.3 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 9.28 (br s, 1H).

[実施例 4 1 6]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾール-5-イル-3-メトキシプロピル-ケトン (化合物 4 1 6)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 4 1 5 (93.3 mg, 0.263 mmol) から標記化合物 4 1 6 (67.4 mg, 99%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.96 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.76-2.81 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.00 (br s, 2H), 6.54 (dd, $J = 1.8$, 3.3 Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H).

[実施例 4 1 7]

N- [5- (シクロプロピルカルボニル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 1 7)

化合物 9 8 (127 mg, 0.355 mmol) を THF (2.5 mL) に懸濁し、氷冷下、0.5mol/L 臭化シクロプロピルマグネシウムの THF 溶液 (4.00 mL, 2.00 mmol) を加えて、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、クロロホルムと 2-プロパノールの混合溶媒 (4 : 1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 4 1 7 (94.1 mg, 78%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.03-1.10 (m, 2H), 1.29-1.34 (m, 2H), 2.35-2.43 (m, 1H),

6.50 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 0.7$ Hz, 3.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 0.7$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 8.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 10.34 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 340.

融点: 225-230°C (分解) .

[実施例 4 1 8]

N- [5- (シクロプロピルカルボニル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 4 1 8)

実施例 1 7 6 と同様にして、2-シアノ安息香酸の代わりにシクロプロパンカルボン酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (1.36 g, 3.94 mmol) から標記化合物 4 1 8 (884 mg, 67%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.90-1.03 (m, 2H), 1.16-1.36 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.78-1.99 (m, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.7$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 335.

[実施例 4 1 9]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾール-5-イル=シクロプロピル=ケトン (化合物 4 1 9)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 4 1 8 (884 mg, 2.65 mmol) から標記化合物 4 1 9 (352 mg, 57%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.03-1.10 (m, 2H), 1.28-1.35 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 1H), 5.46 (br s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 235.

[実施例 4 2 0]

N- [5- (シクロプロピルカルボニル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] -2-メトキシベンズアミド (化合物 4 2 0)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 2-メトキシ安息香酸 (208 mg, 1.37 mmol) を用い、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 4 1 9 (79.1 mg, 0.338 mmol) から標記化合物 4 2 0 (73.3 mg, 58%) を桃色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.80-1.07 (m, 2H), 1.24-1.32 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 6.55 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 1.0$ Hz, 7.4 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H), 8.32 (dd, $J = 1.8$ Hz, 7.8 Hz, 1H), 11.23 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 369.

融点: 150-154 °C.

[実施例 4 2 1]

N- [5- (シクロプロピルカルボニル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] -2-モルホリノアセトアミド (化合物 4 2 1)

化合物 4 1 9 (192 mg, 0.824 mmol) およびトリエチルアミン (0.379 mL, 2.72 mmol) を THF (4 mL) に溶解し、0°C でブromoアセチルブロミド (0.215 mL, 2.47 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 0°C でモルホリン (1.08 mL, 12.4 mmol) およびトリエチルアミン (1.73 mL, 12.4 mmol) の THF 溶液 (2 mL) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物 4 2 1 (229 mg, 77%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.00-1.03 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.61 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.77 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.60 ($J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.

[実施例 4 2 2]

N- [5- (シクロブチルカルボニル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 4 2 2)

実施例 1 7 6 と同様にして、2-シアノ安息香酸の代わりにシクロブタンカルボン酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (1.41 g, 4.09 mmol) から標記化合物 4 2 2 (628 mg, 44%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.48 (s, 9H), 1.80-2.10 (m, 2H), 2.15-2.33 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.7$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 9.28 (br s, 1H).

[実施例 4 2 3]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾール-5-イル=シクロブチル=ケトン (化合物 4 2 3)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 4 2 2 (628 mg, 1.81 mmol) から標記化合物 4 2 3 (448 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.80-2.05 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 1H), 5.56 (br s, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249.

融点: 125-160 °C (分解) .

[実施例 4 2 4]

N- [5- (シクロブチルカルボニル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル]
ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 4 2)

実施例 1 8 7 と同様にして、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 4 2 3 (103 mg, 0.415 mmol) から標記化合物 4 2 4 (106 mg, 72%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.85-2.18 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 2H), 3.76-3.82 (m, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 10.27 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.

融点: 227-235 °C (分解)

[実施例 4 2 5]

N- [5- (シクロブチルカルボニル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル]
フラン-2-カルボキサミド (化合物 4 2 5)

実施例 3 8 5 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 2-フロイル=クロリド (0.0702 mL, 0.721 mmol) を用い、化合物 3 8 4 の代わりに化合物 4 2 3 (100 mg, 0.403 mmol) から標記化合物 4 2 5 (106 mg, 76%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.93-2.13 (m, 2H), 2.23-2.50 (m, 4H), 3.74-3.80 (m, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 3H), 7.90 (dd, $J = 0.7, 3.7$ Hz, 1H), 9.81 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343.

融点: 188-192 °C.

[実施例 4 2 6]

4-シアノ-N- [5- (シクロブチルカルボニル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 4 2 6)

実施例 3 8 5 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 4-シアノベンゾイル=クロリド (127 mg, 0.767 mmol) を用い、化合物 3 8 4 の代わりに化合物 4 2 3 (106 mg, 0.427 mmol) から標記化合物 4 2 6 (122 mg, 75%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.85-2.14 (m, 2H), 2.24-2.50 (m, 4H), 3.76-3.82 (m, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 0.7, 3.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 10.41 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 376.

融点: 220-225°C.

[実施例 4 2 7]

N- [5- (シクロブチルカルボニル) - 4- (2-フリル) チアゾール- 2-イル]
シクロプロパンカルボキサミド (化合物 4 2 7)

実施例 3 8 5 と同様に、化合物 3 8 4 の代わりに化合物 4 2 3 (102 mg, 0.411 mmol) から標記化合物 4 2 7 (109 mg, 84%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.91-0.99 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 2H), 1.80-2.10 (m, 2H), 2.20-2.49 (m, 5H), 3.69-3.75 (m, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 10.09 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317.

融点: 200-205 °C.

[実施例 4 2 8]

N- {4- (2-フリル) - 5- [1-ヒドロキシ-1- (3-メチルオキシタン- 3-イル) メチル] チアゾール- 2-イル} カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 4 2 8)

工程 1

(3-メチルオキシタン- 3-イル) メタノール (1.00 g, 9.79 mmol) および 2.0mol/L 塩化オキサリルのジクロロメタン溶液 (5.4 mL) をジクロロメタン (200 mL) に溶解し、 -60°C で 10 分間攪拌した。反応液に DMSO (1.67 mL, 23.5 mmol) を加えて、15 分間攪拌した後、トリエチルアミン (6.82 mL, 49.0 mmol) を加えて、さらに室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去することにより、3-メチルオキシタン- 3-カルバルデヒド (340 mg, 35%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.45 (s, 3H), 4.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.84 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 9.92 (s, 1H).

工程 2

参考例 8 で得られる化合物 h (500 mg, 1.45 mmol) を THF (14 mL) に溶解し、 -78°C 、アルゴン気流下で、1.58mol/L n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (2.03 mL, 3.21 mmol) を加えて、 -78°C で 15 分間攪拌した。反応液に工程 1 で得られる 3-メチルオキシタン- 3-カルバルデヒド (436 mg, 4.35 mmol) を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製することにより、標記化合物 4 2 8 (141 mg, 27%)

を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.27-1.35 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 4.27-4.38 (m, 2H), 4.84-4.98 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.47 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[実施例 4 2 9]

N-〔4-(2-フリル)-5-(3-メチルオキセタン-3-イルカルボニル)チアゾール-2-イル〕カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 4 2 9)

実施例 2 9 7 と同様にして、化合物 2 9 6 の代わりに化合物 4 2 8 (140 mg, 0.382 mmol) から標記化合物 4 2 9 (85.0 mg, 61%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.38 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 4.44 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.50 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz, 1H).

[実施例 4 3 0]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=3-メチルオキセタン-3-イル=ケトン (化合物 4 3 0)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 4 2 9 (85.0 mg, 0.233 mmol) から標記化合物 4 3 0 (62.0 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.02 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.56 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

[実施例 4 3 1]

N-〔5-(シクロペンチルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル〕ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 3 1)

化合物 9 8 (74.0 mg, 0.207 mmol) を THF (1.5 mL) に懸濁し、氷冷下、2mol/L 臭化シクロペンチルマグネシウムのジエチルエーテル溶液 (0.500 mL, 1.00 mmol) を加えて、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製することにより、標記化合物 4 3 1 (5.60 mg, 7%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.62-1.84 (m, 4H), 1.90-2.03 (m, 4H), 3.42-3.48 (m, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 10.16 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 368.

融点: 168-181 °C.

[実施例 4 3 2]

N- [5- (シクロペンチルカルボニル) - 4- (2-フリル) チアゾール- 2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 4 3 2)

実施例 1 7 6 と同様にして、2-シアノ安息香酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (1.44 g, 4.17 mmol) から標記化合物 4 3 2 (251 mg, 17%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.20-2.10 (m, 8H), 1.51 (s, 9H), 2.96-3.02 (m, 1H), 6.45 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 363.

[実施例 4 3 3]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=シクロペンチル=ケトン (化合物 4 3 3)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 4 3 2 (433 mg, 1.20 mmol) から標記化合物 4 3 3 (246 mg, 79%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.20-2.10 (m, 8H), 2.96-3.02 (m, 1H), 5.46 (br s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.8$, 3.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 0.7$, 3.6 Hz, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 263.

[実施例 4 3 4]

N- [5- (シクロペンチルカルボニル) - 4- (2-フリル) チアゾール- 2-イル] シクロプロパンカルボキサミド (化合物 4 3 4)

実施例 3 8 5 と同様にして、化合物 3 8 4 の代わりに化合物 4 3 3 (49.6 mg, 0.189 mmol) から標記化合物 4 3 4 (28.2 mg, 44%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.94-1.04 (m, 2H), 1.16-1.25 (m, 2H), 1.46-1.82 (m, 6H), 1.86-1.99 (m, 3H), 3.32-3.41 (m, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.8$, 3.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 0.7$, 3.5 Hz, 1H), 9.83 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 331.

融点: 182-187 °C.

[実施例 4 3 5]

N- [5- (シクロペンチルカルボニル) - 4- (2-フリル) チアゾール- 2-イル] モルホリン-4-カルボキサミド (化合物 4 3 5)

化合物 4 3 2 (251 mg, 0.693 mmol) を 1, 4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、モルホリン (6.19 mL, 70.9 mmol) を加えて、加熱還流下で終夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製することにより、標記化合物 4 3 5 (168 mg, 64%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.55-1.80 (m, 4H), 1.85-2.00 (m, 4H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.45-3.53 (m, 4H), 3.65-3.73 (m, 4H), 6.56 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 9.23 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376.

融点: 108-110 °C.

[実施例 4 3 6]

N-[5-(1-シクロヘキシル-1-ヒドロキシメチル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 4 3 6)

実施例 9 2 と同様にして、DMF の代わりにシクロヘキサンカルバルデヒドを用い、参考例 8 で得られる化合物 h (3.45 g, 1.00 mmol) から標記化合物 4 3 6 (173 mg, 46%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.86-1.40 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.50-1.80 (m, 4H), 2.05-2.15 (m, 1H), 5.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.55 (br s, 1H).

[実施例 4 3 7]

N-[5-(シクロヘキシルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 4 3 7)

実施例 2 9 7 と同様にして、化合物 2 9 6 の代わりに化合物 4 3 6 (173 mg, 0.458 mmol) から標記化合物 4 3 7 (109 mg, 63%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.15-1.35 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 1.65-1.95 (m, 6H), 2.85 (tt, $J = 3.4, 11.0$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 0.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.9, 3.3$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H).

[実施例 4 3 8]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=シクロヘキシル=ケトン (化合物 4 3 8)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 4 3 7 (109 mg, 0.290 mmol) から標記化合物 4 3 8 (55.8 mg, 70%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.10-1.45 (m, 4H), 1.50-1.80 (m, 6H), 2.80-2.95 (m, 1H), 6.64 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H).

[実施例 4 3 9]

N- [5- (シクロヘキシルカルボニル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 3 9)

実施例 1 8 7 と同様にして、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 4 3 8 より粗製の化合物 4 3 9 を得た。該粗製の化合物 4 3 9 をエタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリストラリーすることにより、標記化合物 4 3 9 (41.6 mg, 55%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.05-1.45 (m, 4H), 1.55-1.90 (m, 6H), 2.86-2.94 (m, 1H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.9, 4.3$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 1.9, 4.3$ Hz, 2H), 13.54 (br s, 1H).

融点: 197-199 °C.

[実施例 4 4 0]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-メトキシシクロヘキシルカルボニル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 4 4 0)

実施例 1 8 5 と同様にして、ピコリン酸の代わりに 4-メトキシシクロヘキサノカルボン酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (500 mg, 2.04 mmol) から標記化合物 4 4 0 (149 mg, 18%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.23-2.17 (m, 19H), 3.30-3.36 (m, 4H), 6.53 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

[実施例 4 4 1]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾール-5-イル=4-メトキシシクロヘキシル=ケトン (化合物 4 4 1)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 4 4 0 (149 mg, 0.367 mmol) から標記化合物 4 4 1 (90.0 mg, 80%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.26-2.02 (m, 8H), 2.70-2.78 (m, 1H), 3.29-3.36 (m, 3H), 5.57-5.60 (m, 2H), 6.52-6.55 (m, 1H), 7.53-7.54 (m, 1H), 7.59-7.60 (m, 1H).

[実施例 4 4 2]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-メトキシシクロヘキシルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 4 2)

化合物 4 4 1 (579 mg, 1.89 mmol) を THF (9.0 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (931 mg, 7.57 mmol)、EDC 塩酸塩 (1.45 g, 7.57 mmol) および 1-ヒドロキシ

ベンゾトリアゾール-水和物 (1.16 g, 7.57 mmol) を加えて、60°Cで3時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を2-プロパノールで再結晶することにより標記化合物 4 4 2 (664 mg, 85%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.08-2.08 (m, 8H), 2.84-3.01 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 3H), 6.68-6.71 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.89-7.90 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.82 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 13.6 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.

融点: 180-187 °C.

[実施例 4 4 3]

4-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(4-メトキシシクロヘキシルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 4 4 3)

実施例 4 4 2 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに4-シアノ安息香酸を用い、化合物 4 4 1 (226 mg, 0.738 mmol) から標記化合物 (199 mg, 62%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.10-2.17 (m, 9H), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 3H), 6.69-6.71 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 13.5 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.

融点: 105-109 °C.

[実施例 4 4 4]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=4-ヒドロキシシクロヘキシル=ケトン (化合物 4 4 4)

工程 1

4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸エチル (3.44 g, 20.0 mmol) を DMF (7 mL) に溶解し、イミダゾール (3.40 g, 50.0 mmol) および tert-ブチルジメチルシリルクロリド (3.62 g, 24 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) で精製することにより、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチル (5.73 g, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.00-0.03 (m, 6H), 0.85-0.86 (m, 9H), 1.19-1.25 (m, 3H), 1.42-2.26 (m, 10H), 4.05-4.13 (m, 2H).

工程 2

工程 1 で得られる 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロヘキサンカル

ボン酸エチル (5.73 g, 20.0 mmol) およびN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.93 g, 30.0 mmol) を THF (40 mL) に懸濁し、アルゴン雰囲気下、 -20°C で 2.0mol/L 塩化イソプロピルマグネシウムの THF 溶液 (30.0 mL, 60.0 mmol) を滴下し、 0°C で 1 時間攪拌した。反応液に飽和酢酸アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えて、抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:4) で精製することにより、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド (6.03 g, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.00-0.03 (m, 6H), 0.85-0.86 (m, 9H), 1.45-1.97 (m, 10H), 3.14-3.15 (m, 3H), 3.66-3.67 (m, 3H).

工程 3

参考例 8 で得られる化合物 h (690 mg, 2.00 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、 -78°C 、アルゴン気流下で、1.57mol/L n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (2.80 mL, 4.40 mmol) を加えて、 -78°C で 15 分間攪拌した。反応液に工程 2 で得られた 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド (1.21 g, 4.00 mmol) を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をトリフルオロ酢酸 (2 mL) に溶解し、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより標記化合物 444 (76.0 mg, 13%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.55-2.15 (m, 10H), 5.82-5.92 (m, 2H), 6.52-6.54 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H).

[実施例 445]

N-[5-(1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-8-イルカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 445)

工程 1

4-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル (5.00 g, 29.4 mmol) をトルエン (200 mL) に溶解し、エチレングリコール (15 mL) およびシュウ酸 (500 mg) を加えて、加熱還流下で 5 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸炭酸水素ナトリウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥

した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝8：2）で精製することにより、1，4－ジオキサスピロ〔4，5〕デカン－8－カルボン酸エチル（6.28 g, 99%）を得た。

工程 2

工程 1 で得られた 1，4－ジオキサスピロ〔4，5〕デカン－8－カルボン酸エチル（6.28 g, 29.3 mmol）を THF に溶解し、N，O－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（4.30 g, 44.1 mmol）を加えて、攪拌した。アルゴン雰囲気下、－30℃で、反応液に 2.0mol/L 塩化イソプロピルマグネシウムの THF 溶液（44.1 ml, 88.2 mmol）を滴下し、－5℃で 1 時間攪拌した。反応液の水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、N－メトキシ－N－メチルー 1，4－ジオキサスピロ〔4，5〕デカン－8－カルボキサミド（6.61 g, 99%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51-1.62 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 6H), 2.68-2.71 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.95 (s, 4H).

工程 3

参考例 8 で得られる化合物 h（1.50 g, 4.34 mmol）を THF（30 mL）に溶解し、－78℃、アルゴン気流下、1.58mol/L n－ブチルリチウムの n－ヘキサン溶液（8.58 mL, 13.5 mmol）を加えて、－78℃で 15 分間攪拌した。反応液に工程 2 で得られた N－メトキシ－N－メチルー 1，4－ジオキサスピロ〔4，5〕デカン－8－カルボキサミド（2.80 g, 12.2 mmol）を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製することにより、標記化合物 4 4 5（1.79 g, 95%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.52 (s, 9H), 1.57-1.64 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 6H), 2.85-3.00 (m, 1H), 3.95 (s, 4H), 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H).

[実施例 4 4 6]

2－アミノ－4－（2－フリル）チアゾール－5－イル＝1，4－ジオキサスピロ〔4，5〕デカン－8－イル＝ケトン（化合物 4 4 6）

化合物 4 4 5（500 mg, 1.15 mmol）をジフェニルエーテル（5 mL）に溶解し、170℃で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：3）で精製することにより、標記化合物 4 4 6（223 mg, 58%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.35-1.73 (m, 8H), 2.67-2.74 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.65 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (br s, 2H).

〔実施例 4 4 7〕

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=4-オキシシクロヘキシル=ケトン（化合物 4 4 7）

化合物 4 4 5（1.00 g, 2.30 mmol）を THF（14 mL）に溶解し、2mol/L 塩酸（7 mL）を加えて、加熱還流下で 8 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、標記化合物 4 4 7（399 mg, 60%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.70-1.79 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.20-2.36 (m, 4H), 3.18-3.26 (m, 1H), 6.64 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.01 (br s, 2H).

〔実施例 4 4 8〕

N-[4-(2-フリル)-5-(4-オキシシクロヘキシルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド（化合物 4 4 8）

化合物 4 4 7（150 mg, 0.517 mmol）を DMF（2.5 mL）に溶解し、イソニコチン酸（191 mg, 1.55 mmol）、EDC 塩酸塩（298 mg, 1.55 mmol）および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物（237 mg, 1.55 mmol）を加えて、60℃で 3 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を 2-プロパノールで再結晶することにより標記化合物 4 4 8（115 mg, 66%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.07-2.60 (m, 8H), 3.36-3.23 (m, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.88 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.

融点: 206-212 °C.

〔実施例 4 4 9〕

N-[4-(2-フリル)-5-(4-オキシシクロヘキシルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド（化合物 4 4 9）

実施例 4 4 8 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 2-メチルイソニコチン酸

を用い、化合物 4 4 7 (120 mg, 0.413 mmol) から標記化合物 4 4 9 (73.0 mg, 43%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.04-2.60 (m, 8H), 2.66 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 1H), 6.54 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.

融点: 108-115 °C.

[実施例 4 5 0]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-オキソシクロヘキシルカルボニル) チアゾール-2-イル] フラン-2-カルボキサミド (化合物 4 5 0)

実施例 4 4 8 と同様にして、イソニコチン酸の代わりにフラン-2-カルボン酸を用い、化合物 4 4 7 (150 mg, 0.517 mmol) から標記化合物 4 5 0 (124 mg, 62%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.03-2.57 (m, 8H), 3.30-3.39 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 1.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.59-7.60 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.

融点: 232-235 °C.

[実施例 4 5 1]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-オキソシクロヘキシルカルボニル) チアゾール-2-イル] -3-メトキシベンズアミド (化合物 4 5 1)

実施例 4 4 8 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 3-メトキシ安息香酸を用い、化合物 4 4 7 (150 mg, 0.517 mmol) から標記化合物 4 5 1 (72.0 mg, 33%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.06-2.58 (m, 8H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.

融点: 176-183 °C.

[実施例 4 5 2]

4-シアノ-N- [4- (2-フリル) -5- (4-オキソシクロヘキシルカルボニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 4 5 2)

実施例 4 4 8 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 4-シアノ安息香酸を用い、化合物 4 4 7 (150 mg, 0.517 mmol) から標記化合物 4 5 2 (164 mg, 76%) を得

た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.06-2.58 (m, 8H), 3.32-3.40 (m, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.8$, 3.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 0.7$, 3.5 Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M} \cdot \text{H}]^+$ 418.

融点: 211-212 °C.

[実施例 4 5 3]

N-〔4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル〕カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 4 5 3)

実施例 1 7 6 と同様にして、2-シアノ安息香酸の代わりにテトラヒドロピラン-4-カルボン酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (1.04 g, 3.00 mmol) から標記化合物 4 5 3 (350 mg, 35%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.53 (s, 9H), 1.76-1.94 (m, 4H), 3.06-3.18 (m, 1H), 3.46 (ddd, $J = 2.7$, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 4.03 (ddd, $J = 2.7$, 4.0, 11.6 Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.9$, 3.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.8$, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 0.8$, 3.5 Hz, 1H), 8.68 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 379.

[実施例 4 5 4]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン (化合物 4 5 4)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 4 5 3 (350 mg, 1.05 mmol) から標記化合物 4 5 4 (212 mg, 72%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.52-1.64 (m, 4H), 2.89-3.03 (m, 1H), 3.24 (ddd, $J = 3.8$, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.85 (ddd, $J = 2.7$, 3.8, 11.3 Hz, 2H), 6.65 (dd, $J = 1.9$, 3.5 Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.96 (br s, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 279.

[実施例 4 5 5]

N-〔4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル〕ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 5 5)

化合物 4 5 4 (6.95 g, 25.0 mmol) を DMF (100 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (36.9 g, 300 mmol)、EDC 塩酸塩 (57.6 g, 300 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (45.9 g, 300 mmol) を加えて、80°C で 6 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (600 mL) と水 (200 mL) の混合物に注入し、析出した固体を濾取した。得られた固体をエタノールで再結晶することにより、

標記化合物 4 5 5 (4.41 g, 48%) を灰白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.90 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.7, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.89 (ddd, J = 2.7, 4.0, 11.6 Hz, 2H), 6.71 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 2H), 8.84 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 2H), 13.56 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.

融点: 202-209 °C.

[実施例 4 5 6]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] シクロプロパンカルボキサミド (化合物 4 5 6)

化合物 4 5 4 (1.67 g, 6.00 mmol) および DMAP (36.7 mg, 0.300 mmol) をピリジン (24 mL) に懸濁し、シクロプロパンカルボニル=クロリド (1.09 mL, 12.0 mmol) を加えて、60°C で 90 分間攪拌した。反応液を水中に注入し、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1) で精製し、エタノールで再結晶することにより標記化合物 4 5 6 (1.35 g, 65%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.90-1.04 (m, 4H), 1.50-1.76 (m, 4H), 1.92-2.03 (m, 1H), 3.07-3.21 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 2H), 3.83-3.91 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 13.04 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.

融点: 182-183 °C.

[実施例 4 5 7]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 4 5 7)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりにベンゾイル=クロリドを用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 5 7 (151 mg, 88%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.13-3.26 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.84-3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11-8.18 (m, 2H), 13.27 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383.

融点: 221-222 °C.

[実施例 4 5 8]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルベンズアミド (化合物 4 5 8)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 2-メチルベンゾイル=クロリドを用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 5 8 (159 mg, 88%) を灰白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55-1.85 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.14-3.26 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.9, 11.9$ Hz, 2H), 3.84-3.92 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.27-7.51 (m, 4H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 13.14 (br s, 1H).
APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.

融点: 204-206 °C.

[実施例 4 5 9]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3-メチルベンズアミド (化合物 4 5 9)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 3-メチルベンゾイル=クロリドを用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 5 9 (151 mg, 89%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.52-1.74 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 3.03-3.16 (m, 1H), 3.34 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.84-3.94 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.90-7.95 (m, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 13.17 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.

融点: 197-201 °C.

[実施例 4 6 0]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-4-メチルベンズアミド (化合物 4 6 0)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 4-メチルベンゾイル=クロリドを用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 6 0 (128 mg, 72%) を灰白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.54-1.76 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 3.13-3.26 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.84-3.94 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 13.18 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.

融点: 190-192 °C.

[実施例 4 6 1]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2-メトキシベンズアミド (化合物 4 6 1)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 2-メトキシベンゾイル=クロリドを用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 6 1 (152 mg, 82%) を灰白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55-1.80 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.2, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.69 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.55-7.63 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 12.47 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.

融点: 181-184 °C.

[実施例 4 6 2]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -3-メトキシベンズアミド (化合物 4 6 2)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 3-メトキシベンゾイル=クロリドを用い、化合物 4 5 4 (1.67 g, 6.00 mmol) から標記化合物 4 6 2 (1.91 g, 77%) を灰白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55-1.80 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.4, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87-3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.43-7.53 (m, 1H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 13.27 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.

融点: 198-200 °C.

[実施例 4 6 3]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -4-メトキシベンズアミド (化合物 4 6 3)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 4-メトキシベンゾイル=クロリドを用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 6 3 (152 mg, 82%) を灰白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.54-1.76 (m, 4H), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.89-3.91 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 1.9, 8.9 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 0.5, 3.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 0.5, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 1.9, 8.9 Hz), 13.10 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 413.

融点: 184-188 °C.

[実施例 4 6 4]

3- (ジメチルアミノ) -N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 4 6 4)

化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、3- (ジメチルアミノ) 安息香酸 (296 mg, 1.80 mmol)、EDC 塩酸塩 (344 mg, 1.80 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (276 mg, 1.80 mmol) を加えて、80°C で 2 時間攪拌した。反応液を水 (200 mL) に注入し、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=19:1) で精製し、メタノールでリストラリーすることにより、標記化合物 4 6 4 (78.5 mg, 41%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.55-1.75 (m, 4H), 2.99 (s, 6H), 3.13-3.23 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.2, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.89 (ddd, J = 2.2, 3.8, 11.6 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 1.4, 2.7, 8.1 Hz, 1H), 7.31-7.48 (m, 4H), 7.90 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 13.19 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 426.

融点: 239-243 °C.

[実施例 4 6 5]

4- (ジメチルアミノ) -N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 4 6 5)

化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、4- (ジメチルアミノ) 安息香酸 (296 mg, 1.80 mmol)、EDC 塩酸塩 (344 mg, 1.80 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (276 mg, 1.80 mmol) を加えて、80°C で 2 時間攪拌した。反応液に水 (200 mL) を加えて、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=9:1) で精製し、エタノールでリストラリーすることにより、標記化合物 4 6 5 (5.30 mg, 3%) を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.55-1.80 (m, 4H), 3.03 (s, 6H), 3.11-3.22 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.2, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 12.81 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 426.

融点: 238-240 °C.

[実施例 4 6 6]

2-フルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 4 6 6)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 2-フルオロベンゾイル=クロリドを用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 6 6 (155 mg, 86%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.54-1.76 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.84-3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 3H) 7.61-7.71 (m, 1H), 7.75-7.83 (m, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 13.23 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

融点: 172-176 °C.

[実施例 4 6 7]

3-フルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 4 6 7)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 3-フルオロベンゾイル=クロリドを用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 6 7 (160 mg, 89%) を灰白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.2, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.89 (ddd, J = 2.2, 4.0, 11.6 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.49-7.68 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94-8.02 (m, 2H), 13.34 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

融点: 229-231 °C.

[実施例 4 6 8]

4-フルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 4 6 8)

化合物 4 5 4 (834 mg, 3.00 mmol) を DMF (12 mL) に溶解し、4-フルオロ安息香酸 (3.36 g, 24.0 mmol)、EDC 塩酸塩 (4.12 g, 24.0 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (3.68 g, 24.0 mmol) を加えて、80°C で 2 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) と水 (30 mL) の混合物に注入し、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 19:1) で精製し、エタノールより再結晶を

行うことにより標記化合物 4 6 8 (270 mg, 23%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.58-1.78 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.35-3.55 (m, 2H), 3.88 (ddd, $J = 1.9, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.90 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.20-8.26 (m, 2H), 13.27 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

融点: 131-132 °C.

[実施例 4 6 9]

2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 4 6 9)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 2-クロロベンゾイル=クロリドを用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 6 9 (140 mg, 75%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55-1.85 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.88 (ddd, $J = 2.4, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.45-7.70 (m, 5H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 13.34 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{C}^{35}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 417, $[\text{C}^{37}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 419.

融点: 160-162 °C.

[実施例 4 7 0]

3-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 4 7 0)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 3-クロロベンゾイル=クロリドを用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 7 0 (131 mg, 70%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55-1.80 (m, 4H), 3.12-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 12.1, 12.1$ Hz, 2H), 3.86-3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 1.1, 7.8$ Hz, 1H), 8.19-8.20 (m, 1H), 13.36 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{C}^{35}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 417, $[\text{C}^{37}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 419.

融点: 210-212 °C.

[実施例 4 7 1]

4-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 4 7 1)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 4-

クロロベンゾイル=クロリドを用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 7 1 (129 mg, 69%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55-1.85 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.84-3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 2H), 13.35 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 417, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 419.

融点: 204-206°C.

[実施例 4 7 2]

2-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 4 7 2)

実施例 4 6 5 と同様にして、3-(ジメチルアミノ)安息香酸の代わりに2-シアノ安息香酸を用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 7 2 (35.3 mg, 19%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.88 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.80-8.20 (m, 5H), 11.27 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 408.

融点: 221-224 °C.

[実施例 4 7 3]

3-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 4 7 3)

実施例 4 6 5 と同様にして、3-(ジメチルアミノ)安息香酸の代わりに3-シアノ安息香酸を用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 7 3 (166 mg, 90%) を桃色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55-1.76 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.37 (ddd, J = 1.6, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.80-3.91 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 13.47 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 408.

融点: 257-260 °C.

[実施例 4 7 4]

4-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 4 7 4)

実施例 4 6 5 と同様にして、3-（ジメチルアミノ）安息香酸の代わりに 4-シアノ安息香酸を用い、化合物 4 5 4（125 mg, 0.450 mmol）から標記化合物 4 7 4（35.3 mg, 19%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.10-3.30 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.84-3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 13.53 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 406.

融点: 231-234 °C.

[実施例 4 7 5]

N-〔4-（2-フリル）-5-（テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル）チアゾール-2-イル〕-2-（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド（化合物 4 7 5）

化合物 4 5 4（125 mg, 0.450 mmol）および DMAP（0.022 mmol）をピリジン（2 mL）に懸濁し、2-（トリフルオロメトキシ）ベンゾイル=クロリド（202 mg, 0.900 mmol）を加えて、80°C で 6 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をエタノールで再結晶することにより、標記化合物 4 7 5（111 mg, 53%）を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.85-3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.73 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 13.41 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.

融点: 131-134 °C.

[実施例 4 7 6]

N-〔4-（2-フリル）-5-（テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル）チアゾール-2-イル〕-3-（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド（化合物 4 7 6）

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 3-（トリフルオロメトキシ）ベンゾイル=クロリドを用い、化合物 4 5 4（125 mg, 0.450 mmol）から標記化合物 4 7 6（170 mg, 81%）を茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.12-8.21 (m, 2H), 13.49 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 467.

融点: 197-198 °C.

[実施例 4 7 7]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -4- (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド (化合物 4 7 7)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 4- (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル=クロリドを用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 7 7 (156 mg, 74%) を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.2, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.85-3.94 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 13.39 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 467.

融点: 177-180 °C.

[実施例 4 7 8]

4- (クロロメチル) -N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 4 7 8)

4- (クロロメチル) ベンゾイル=クロリド (942 mg, 4.99 mmol) を THF (16 mL) に溶解し、化合物 4 5 4 (1.11 g, 3.99 mmol)、トリエチルアミン (0.840 mL, 5.98 mmol) および DMAP (50.0 mg, 0.400 mmol) を加えて、加熱還流下で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=99:1) で精製し、メタノールでリソラリーすることにより標記化合物 4 7 6 (1.42 g, 83%) を黄土色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.55-1.78 (m, 4H), 3.13-3.27 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.4, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.89 (ddd, J = 2.4, 3.8, 11.3 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 0.5, 3.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 0.5, 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 13.30 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [³⁵CIM+H]⁺ 431, [³⁷CIM+H]⁺ 433.

[実施例 4 7 9]

4- (ジメチルアミノメチル) -N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 4 7 9)

化合物 478 (340 mg, 0.789 mmol) を 2mol/L ジメチルアミンの THF 溶液 (20 mL, 39.5 mmol) に加えて、60°C で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=19：1) で精製し、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリスラリーすることにより、標記化合物 479 (153 mg, 44%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.55-1.80 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.4, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 13.06 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440.

融点: 109-112 °C.

[実施例 480]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-4-(ピペリジノメチル)ベンズアミド (化合物 480)

化合物 478 (340 mg, 0.789 mmol) を THF (3 mL) に懸濁し、ピペリジン (0.390 mmol, 3.95 mmol) を加えて、加熱還流下で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=4：1) で精製し、ジエチルエーテルでリスラリーすることにより、標記化合物 480 (262 mg, 69%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.20-1.50 (m, 6H), 1.50-1.80 (m, 6H), 2.30-2.45 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 13.07 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.

融点: 160-162 °C.

[実施例 481]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-4-(4-ヒドロキシピペリジノメチル)ベンズアミド (化合物 481)

実施例 480 と同様にして、ピペリジンの代わりに 4-ヒドロキシピペリジンを用い、化合物 478 (340 mg, 0.789 mmol) から標記化合物 481 (380 mg, 97%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40-1.50 (m, 2H), 1.65-1.85 (m, 4H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.85-2.90 (m, 2H), 2.84 (ddd, J = 3.5, 9.4, 11.3 Hz, 2H), 3.05-3.20 (m, 1H),

3.20-3.40 (m, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 2H), 4.45-4.50 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 496.

融点: 194-195 °C.

[実施例 4 8 2]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -4- (モルホリノメチル) ベンズアミド (化合物 4 8 2)

実施例 4 8 0 と同様にして、ピペリジンの代わりにモルホリンを用い、化合物 4 7 8 (340 mg, 0.789 mmol) から標記化合物 4 8 2 (322 mg, 85%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 2.38 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.85-3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 12.67 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 482.

融点: 92-96 °C.

[実施例 4 8 3]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2, 3-ジメトキシベンズアミド (化合物 4 8 3)

実施例 4 6 5 と同様にして、4- (ジメチルアミノ) 安息香酸の代わりに 2, 3-ジメトキシ安息香酸を用い、メタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリソラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 8 3 (158 mg, 79%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.75 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84-3.94 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 443.

融点: 198-200 °C.

[実施例 4 8 4]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2, 4-ジメトキシベンズアミド (化合物 4 8 4)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル＝クロリドの代わりに 2, 4-ジメトキシベンゾイル＝クロリドを用い、メタノールでリスラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.150 mmol) から標記化合物 4 8 4 (156 mg, 78%) を茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.54-1.75 (m, 4H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.34 (ddd, J = 2.4, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.90-3.95 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.69 (dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.72-6.77 (m, 2H), 7.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 3.0, 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 11.94 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.

融点: 219-222 °C.

[実施例 4 8 5]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2, 5-ジメトキシベンズアミド (化合物 4 8 5)

実施例 4 6 5 と同様にして、4- (ジメチルアミノ) 安息香酸の代わりに 2, 5-ジメトキシ安息香酸を用い、エタノールでリスラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 8 5 (172 mg, 86%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.80-3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.69 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.41 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 12.44 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.

融点: 107-110 °C.

[実施例 4 8 6]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2, 6-ジメトキシベンズアミド (化合物 4 8 6)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル＝クロリドの代わりに 2, 6-ジメトキシベンゾイル＝クロリドを用い、エタノールとジエチルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒で再結晶することにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 8 6 (91.1 mg, 46%) を桃色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.54-1.76 (m, 4H), 3.12-3.24 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.84-3.92 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 1.6, 3.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 12.93 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 443.

融点: 152-156 °C.

[実施例 4 8 7]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -3, 4-ジメトキシベンズアミド (化合物 4 8 7)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 3, 4-ジメトキシベンゾイル=クロリドを用い、エタノールでリソラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 8 7 (150 mg, 75%) を茶色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.55-1.80 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88-3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 13.11 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 443.

融点: 289-292 °C.

[実施例 4 8 8]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -3, 5-ジメトキシベンズアミド (化合物 4 8 8)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 3, 5-ジメトキシベンゾイル=クロリドを用い、メタノールでリソラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 8 8 (179 mg, 93%) を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.80-3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 13.25 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 443.

融点: 278-280 °C.

[実施例 4 8 9]

2, 3-ジフルオロ-N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 4 8 9)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 2, 3-ジフルオロベンゾイル=クロリドを用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒で再結晶することにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合

物 4 8 9 (116 mg, 62%) を茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.84-3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.57-7.77 (m, 2H), 7.90 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 13.42 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.

融点: 154-160 °C.

[実施例 4 9 0]

2, 4-ジフルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 4 9 0)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 2, 4-ジフルオロベンゾイル=クロリドを用い、エタノールでリストラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 9 0 (170 mg, 90%) を茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.84-3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H), 13.28 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.

融点: 213-215 °C.

[実施例 4 9 1]

2, 5-ジフルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物 4 9 1)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 2, 5-ジフルオロベンゾイル=クロリドを用い、ジエチルエーテルでリストラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 9 1 (164 mg, 87%) を茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.88 (ddd, $J = 2.2, 4.3, 11.3$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.43-7.58 (m, 2H), 7.68 (ddd, $J = 3.0, 5.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 13.37 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.

融点: 172-174 °C.

[実施例 4 9 2]

2, 6-ジフルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物492)

実施例456と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに2, 6-ジフルオロベンゾイル=クロリドを用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリストラリーすることにより、化合物454 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物492 (120 mg, 69%) を茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.4, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.83-3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.60-7.73 (m, 2H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 13.60 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.

融点: 168-170 °C.

[実施例493]

3, 4-ジフルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物493)

実施例456と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに3, 4-ジフルオロベンゾイル=クロリドを用い、ジエチルエーテルでリストラリーすることにより、化合物454 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物493 (145 mg, 77%) を茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.4, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.83-3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.02-8.08 (m, 1H), 8.24 (ddd, J = 2.2, 7.5, 11.3 Hz, 1H), 13.37 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.

融点: 208-210 °C.

[実施例494]

3, 5-ジフルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物494)

実施例456と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに3, 5-ジフルオロベンゾイル=クロリドを用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリストラリーすることにより、化合物454 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物494 (165 mg, 88%) を茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.4, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.83-3.93 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J

= 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.58-7.67 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 13.43 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 419.

融点: 259-265 °C.

[実施例 4 9 5]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -1, 4-ベンゾジオキサソール-5-カルボキサミド (化合物 4 9 5)

実施例 4 5 5 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 1, 4-ベンゾジオキサソール-5-カルボン酸を用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 9 5 (145 mg, 73%) を茶色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.4, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.83-3.93 (m, 2H), 4.29-4.34 (m, 2H), 4.39-4.43 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 12.52 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 441.

融点: 188-190 °C.

[実施例 4 9 6]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -1, 3-ベンゾジオキサソール-5-カルボキサミド (化合物 4 9 6)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 1, 3-ベンゾジオキサソール-5-カルボニル=クロリドを用い、エタノールでリソラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 9 6 (143 mg, 75%) を茶色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.4, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.83-3.93 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 1.9, 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 13.07 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 427.

融点: 194-196 °C.

[実施例 4 9 7]

2, 2-ジフルオロ-N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-

イルカルボニル) チアゾール-2-イル]-1, 3-ベンゾジオキソール-4-カルボキサミド (化合物 497)

実施例 456 と同様に、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-4-カルボニル=クロリドを用い、エタノールでリソラリーすることにより、化合物 454 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 497 (161 mg, 77%) を茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.10-3.30 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.85-3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 0.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 0.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 13.43 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.

融点: 206-207 °C.

[実施例 498]

2, 2-ジフルオロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル]-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (化合物 498)

実施例 456 と同様に、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりに 2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボニル=クロリドを用い、エタノールでリソラリーすることにより、化合物 454 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 498 (98.5 mg, 47%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.85-3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 1.6, 8.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 13.33 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.

融点: 124-129 °C.

[実施例 499]

2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 499)

工程 1

2-クロロイソニコチン酸 (707 mg, 4.49 mmol) を塩化チオニル (10 mL) に懸濁し、加熱還流下で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮することにより、2-クロロイソニコチノイル=クロリドを得た。

工程 2

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル＝クロリドの代わりに工程 1 で得られた 2-クロロイソニコチノイル＝クロリドを用い、エタノールで再結晶することにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 4 9 9 (90.3 mg, 48%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.7, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.85-3.92 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.4, 5.1 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 0.8, 1.4 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 0.8, 5.1 Hz, 1H), 13.64 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 418, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 420.

融点: 185-186 °C.

[実施例 5 0 0]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2-メチルピリジン-4-カルボキサミド (化合物 5 0 0)

実施例 4 6 5 と同様にして、3- (ジメチルアミノ) 安息香酸の代わりに 2-メチルイソニコチン酸を用い、ジエチルエーテルでリソラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 0 0 (22.0 mg, 12%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 2H), 3.83-3.93 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 1.1, 5.1 Hz, 1H), 7.89-7.92 (m, 2H), 8.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 13.48 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 398.

融点: 169-173 °C.

[実施例 5 0 1]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 5 0 1)

実施例 4 6 4 と同様にして、3- (ジメチルアミノ) 安息香酸の代わりにニコチン酸を用い、エタノールで再結晶をして、化合物 4 5 4 (1.67 g, 6.00 mmol) から標記化合物 5 0 1 (1.72 g, 75%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.54-1.76 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.84-3.93 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 4.9, 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.46 (ddd, J = 2.2, 2.2, 8.4 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 2.2, 4.9 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 13.50 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 384.

融点: 209-212 °C.

[実施例 502]

2-クロロ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-5-カルボキサミド (化合物 502)

化合物 454 (125 mg, 0.450 mmol) および DMAP (3.0 mg, 0.022 mmol) をピリジン (2 mL) に懸濁し、6-クロロニコチノイル=クロリド (158 mg, 0.897 mmol) を加えて、80°C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をエタノールでリサラリーすることにより、標記化合物 502 (138 mg, 73%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.15-3.27 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.89 (ddd, $J = 2.2, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 0.5, 8.6$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 2.7, 8.6$ Hz, 1H), 9.90 (dd, $J = 0.5, 2.7$ Hz, 1H), 13.55 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 416, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 418.

融点: 233-235 °C.

[実施例 503]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-モルホリノピリジン-5-カルボキサミド (化合物 503)

化合物 502 (100 mg, 0.239 mmol) を 1, 4-ジオキサン (1 mL) に懸濁し、モルホリン (0.063 mL, 0.72 mmol) を加えて、100°C で終夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をエタノールでリサラリーすることにより、標記化合物 503 (109 mg, 97 mmol) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.75 (m, 4H), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.60-3.70 (m, 8H), 3.83-3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 2.4, 9.4$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 12.98 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 469.

融点: 166-170 °C.

[実施例 504]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリジン-5-カルボキサミド (化合物 504)

実施例 455 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 6-メチルニコチン酸

(247 mg, 1.80 mmol) を用い、エタノールで再結晶することにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 0 4 (97.5 mg, 55%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.54-1.78 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 3.16-3.25 (m, 1H), 3.32-3.48 (m, 2H), 3.84-3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 13.40 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.

融点: 209-211 °C.

[実施例 5 0 5]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (トリフルオロメチル) ピリジン-5-カルボキサミド (化合物 5 0 5)

実施例 4 6 4 と同様にして、3- (ジメチルアミノ) 安息香酸の代わりに 6- (トリフルオロメチル) ニコチン酸を用い、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 0 5 (168 mg, 82%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.37 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.89 (ddd, $J = 2.4, 4.3, 11.3$ Hz, 2H), 6.72 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 0.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $J = 1.6, 8.1$ Hz, 1H), 9.39 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 13.71 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452.

融点: 217-222 °C.

[実施例 5 0 6]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -5-メチルピリジン-3-カルボキサミド (化合物 5 0 6)

実施例 4 6 4 と同様にして、3- (ジメチルアミノ) 安息香酸の代わりに 5-メチルニコチン酸を用い、エタノールでリストラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 0 6 (147 mg, 82%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.89 (ddd, $J = 2.2, 4.4, 11.6$ Hz, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 13.42 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 398.

融点: 239-243 °C.

[実施例 507]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド (化合物 507)

実施例 464 と同様にして、3-(ジメチルアミノ)安息香酸の代わりにピコリン酸を用い、エタノールでリストラリーすることにより、化合物 454 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 507 (105 mg, 61%) を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.53-1.78 (m, 4H), 3.15-3.27 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.4, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.88 (ddd, J = 2.4, 4.3, 11.6 Hz, 2H), 6.71 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 1.3, 4.9, 7.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (ddd, J = 1.6, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 8.20 (ddd, J = 1.3, 1.3, 7.5 Hz, 1H), 8.78 (ddd, J = 1.3, 1.6, 4.9 Hz, 1H), 12.62 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 384.

融点: 185-186 °C.

[実施例 508]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリミジン-5-カルボキサミド (化合物 508)

実施例 228 と同様にして、化合物 186 の代わりに化合物 454 (200 mg, 0.719 mmol) から粗製の化合物 508 を得た。該粗製の化合物 508 をエタノールと水の混合溶媒で再結晶することにより、標記化合物 508 (118 mg, 41%) を淡茶色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.55-1.76 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 3.16-3.30 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.80-3.93 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.29 (s, 2H), 13.58 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 399.

[実施例 509]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピラジン-2-カルボキサミド (化合物 509)

実施例 455 と同様にして、イソニコチン酸の代わりにピラジン-2-カルボン酸を用い、エタノールでリストラリーすることにより、化合物 454 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 509 (111 mg, 64%) を茶色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.10-3.30 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.85-3.94 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J

= 3.5 Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.85 (dd, $J = 1.3, 2.4$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.33 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 13.18 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 385.

融点: 200-205 °C.

[実施例 5 1 0]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (化合物 5 1 0)

実施例 4 5 5 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 5-メチルピラジン-2-カルボン酸を用い、エタノールでリソラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 1 0 (118 mg, 66%) を茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 9.20 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 13.07 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 399.

融点: 130-131 °C.

[実施例 5 1 1]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] フラン-2-カルボキサミド (化合物 5 1 1)

化合物 4 5 4 (556 mg, 2.00 mmol) および DMAP (24.4 mg, 0.200 mmol) をピリジン (8 mL) に懸濁し、2-フロイル=クロリド (0.394 mL, 4.00 mmol) を加えて、50°C で 2 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 19 : 1) で精製し、エタノールで再結晶することにより、標記化合物 5 1 1 (491 mg, 66%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.54-1.74 (m, 4H), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.26-3.40 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 13.22 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 373.

融点: 196-198 °C.

[実施例 5 1 2]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チア

ゾールー 2-イル] - 5-メチルフラン-2-カルボキサミド (化合物 5 1 2)

工程 1

2-メチルフラン (9.02 mL, 100 mmol) および N, N, N', N' -テトラメチルエチレンジアミン (12.1 mL, 80.0 mmol) を THF (200 mL) に溶解し、-78℃、アルゴン気流下で、1.59 mol/L n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (50.3 mL, 80.0 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液に -78℃で DMF (31.0 mL, 400 mmol) を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) で精製することにより、5-メチルフラン-2-カルバルデヒド (7.46 g, 68%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.42 (s, 3H), 6.23 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 9.51 (s, 1H).

工程 2

工程 1 で得られた 5-メチルフラン-2-カルバルデヒド (2.20 g, 20.0 mmol) を 2-メチルー 2-プロパノール (150 mL) と水 (40 mL) の混合溶媒に溶解し、2-メチルー 2-ブテン (10.6 mL, 100 mmol) およびリン酸二水素ナトリウム (2.40 g, 20.0 mmol) を加えて、室温で 15 分間攪拌した。反応液に 79% 亜塩素酸ナトリウム (8.01 g, 70.0 mmol) を少しずつ加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 4 mol/L 塩酸を加えて、pH を 3 に調整した後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 17 : 3) で精製することにより 5-メチルフラン-2-カルボン酸 (606 mg, 24%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.41 (s, 3H), 6.17 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

工程 3

実施例 4 5 5 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに工程 3 で得られた 5-メチルフラン-2-カルボン酸を用い、エタノールでリストラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 1 2 (123 mg, 71%) を茶色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.34 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 13.08 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 387.

融点: 209-212 °C.

[実施例 5 1 3]

5-ホルミル-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド (化合物 5 1 3)

実施例 4 6 5 と同様にして、4-(ジメチルアミノ)安息香酸の代わりに 5-ホルミルフラン-2-カルボン酸を用い、エタノールでリソラリーすることにより、化合物 4 5 4 (2.78 g, 10.0 mmol) から標記化合物 5 1 3 (2.43 g, 61%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.2, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.82-3.92 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 13.63 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

[実施例 5 1 4]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-5-(ヒドロキシイミノ)フラン-2-カルボキサミド (化合物 5 1 4)

化合物 5 1 3 (2.40 g, 6.00 mmol) をエタノール (24 mL) に懸濁し、塩酸ヒドロキシルアミン (438 mg, 6.30 mmol) を加えて、60°C で 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより標記化合物 5 1 4 (2.09 g, 84%) を淡茶色固体として得た。

[実施例 5 1 5]

5-シアノ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]フラン-2-カルボキサミド (化合物 5 1 5)

化合物 5 1 4 (2.08 g, 5.00 mmol) およびトリエチルアミン (0.836 mL, 6.00 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に懸濁し、0°C で 2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウム=クロリド (2.03 g, 12.0 mmol) を加えた。0°C で 30 分間攪拌した後、トリエチルアミン (0.836 mL, 6.00 mmol) を加えて、0°C で 5 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 49 : 1) で精製し、エタノールと水の混合溶媒 (3 : 1) で再結晶することにより、標記化合物 5 1 5 (1.26 g, 63%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.75 (m, 4H), 3.15-3.35 (m, 3H), 3.85-3.92 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 13.66 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.

融点: 222-223 °C.

[実施例 5 1 6]

N-〔4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル〕フラン-3-カルボキサミド (化合物 5 1 6)

実施例 4 6 4 と同様にして、3-(ジメチルアミノ)安息香酸の代わりにフラン-3-カルボン酸を用い、エタノールでリストラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 1 6 (111 mg, 66%) を淡桃色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.53-1.73 (m, 4H), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.40 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.88 (ddd, $J = 2.4, 4.0, 11.3$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.90 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.65-8.69 (m, 1H), 13.08 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.

融点: 236-238 °C.

[実施例 5 1 7]

N-〔4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル〕チオフェン-2-カルボキサミド (化合物 5 1 7)

実施例 4 5 5 と同様にして、イソニコチン酸の代わりにチオフェン-2-カルボン酸を用い、エタノールでリストラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 1 7 (158 mg, 90%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.53-1.77 (m, 4H), 3.12-3.24 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.89 (ddd, $J = 2.4, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 1.4, 4.9$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 0.8, 4.9$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 0.8, 1.4$ Hz, 1H), 13.35 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.

融点: 231-232 °C.

[実施例 5 1 8]

N-〔4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル〕チオフェン-3-カルボキサミド (化合物 5 1 8)

実施例 4 5 5 と同様にして、イソニコチン酸の代わりにチオフェン-3-カルボン

酸を用い、エタノールでリストラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 1 8 (148 mg, 85%) を淡茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.54-1.76 (m, 4H), 3.13-3.25 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.2, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.84-3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.7, 5.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.3, 2.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 1.3, 2.7 Hz, 1H), 13.13 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.

融点: 227-229 °C.

[実施例 5 1 9]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -1-メチルピラゾール-4-カルボキサミド (化合物 5 1 9)

実施例 4 9 9 と同様にして、2-クロロイソニコチン酸の代わりに1-メチルピラゾール-4-カルボン酸を用い、エタノールでリストラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 1 9 (67.2 mg, 39%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.75 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.88 (ddd, J = 2.2, 4.1, 11.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.94 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387.

融点: 243-247 °C.

[実施例 5 2 0]

1-エチル-N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] ピラゾール-4-カルボキサミド (化合物 5 2 0)

実施例 4 9 9 と同様にして、2-クロロイソニコチン酸の代わりに1-エチルピラゾール-4-カルボン酸を用い、ジエチルエーテルでリストラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 2 0 (74.9 mg, 42%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.50-1.80 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.83-3.92 (m, 2H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 12.93 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

融点: 170-174 °C.

[実施例 5 2 1]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル]-1-フェニルピラゾール-4-カルボキサミド (化合物 5 2 1)

実施例 4 9 9 と同様にして、2-クロロイソニコチン酸の代わりに 1-フェニルピラゾール-4-カルボン酸を用い、エタノールでリストラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 2 1 (131 mg, 65%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.85-7.93 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 13.08 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.

融点: 217-220 °C.

[実施例 5 2 2]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] イソオキサゾール-5-カルボキサミド (化合物 5 2 2)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりにイソオキサゾール-5-カルボニル=クロリドを用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリストラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 2 2 (118 mg, 70%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.53-1.79 (m, 4H), 3.15-3.26 (m, 1H), 3.36 (ddd, $J = 2.2, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.83-3.92 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H) 8.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 13.78 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.

[実施例 5 2 3]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (化合物 5 2 3)

実施例 4 6 5 と同様にして、4- (ジメチルアミノ) 安息香酸の代わりにテトラヒドロフラン-2-カルボン酸を用い、ジエチルエーテルでリストラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 2 3 (111 mg, 66%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.75 (m, 4H), 1.80-2.20 (m, 3H), 2.20-2.30 (m, 1H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.33 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.77-4.02 (m, 4H),

4.58 (dd, $J = 5.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 12.66 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 377.

融点: 115-117 °C.

[実施例 5 2 4]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド (化合物 5 2 4)

化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol)、テトラヒドロフラン-3-カルボン酸 (1.72 mL, 1.8 mmol)、EDC 塩酸塩 (344 mg, 1.80 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (276 mg, 1.80 mmol) を加えて、60°C で 3.5 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をジエチルエーテルでリスラリーすることにより標記化合物 5 2 4 (142 mg, 84%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 2.05-2.15 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 3H), 3.70-4.00 (m, 6H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 12.90 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 377.

融点: 164-166 °C.

[実施例 5 2 5]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (テトラヒドロピラン-4-イル) アセトアミド (化合物 5 2 5)

実施例 4 6 5 と同様にして、4- (ジメチルアミノ) 安息香酸の代わりにテトラヒドロピラン-4-イル酢酸を用い、ジエチルエーテルでリスラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 2 5 (139 mg, 76%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.20-1.40 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 8H), 1.95-2.10 (m, 1H), 2.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.15-3.30 (m, 1H), 3.33 (ddd, $J = 2.2, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.80-3.90 (m, 4H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 12.77 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 405.

融点: 206-209 °C.

[実施例 5 2 6]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-フェニルアセトアミド (化合物 5 2 6)

実施例 5 1 1 と同様にして、2-フロイル=クロリドの代わりにフェニルアセチル=クロリドを用い、エタノールとヘキサンの混合溶媒でリスラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 2 6 (81.4 mg, 46%) を橙色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.49-1.75 (m, 4H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.36-3.50 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.83-3.90 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 13.02 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.

融点: 140-142 °C.

[実施例 5 2 7]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3-フェニルプロパンアミド (化合物 5 2 7)

実施例 5 0 2 と同様にして、6-クロロニコチノイル=クロリドの代わりに3-フェニルプロピオニル=クロリドを用い、エタノールでリスラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 2 7 (96.4 mg, 52%) を淡茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.67 (m, 4H), 2.81 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.34 (ddd, $J = 2.4, 10.8, 10.8$ Hz, 2H), 3.83-3.93 (m, 2H), 6.68 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.15-7.29 (m, 5H), 7.38 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 12.78 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.

融点: 161-164 °C.

[実施例 5 2 8]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3-フェニルアクリルアミド (化合物 5 2 8)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりにシンナモイル=クロリドを用い、メタノールでリスラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 2 8 (146 mg, 79%) を淡橙色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.75 (m, 4H), 3.10-3.30 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.83-3.93 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 3H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 15.6$ Hz,

¹H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 13.04 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 409.

融点: 253-256 °C.

[実施例 5 2 9]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2-フェノキシアセトアミド (化合物 5 2 9)

実施例 4 5 5 と同様にして、イソニコチン酸の代わりにフェノキシ酢酸を用い、メタノールでリソラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 2 9 (140 mg, 75%) を淡茶色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.50-1.78 (m, 4H), 3.11-3.23 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.82-3.88 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 3H), 7.31 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 13.05 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 413.

融点: 148-150 °C.

[実施例 5 3 0]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2-メトキシアセトアミド (化合物 5 3 0)

実施例 4 5 6 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりにメトキシアセチル=クロリドを用い、エタノールでリソラリーすることにより、化合物 4 5 4 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 5 3 0 (81.2 mg, 51%) を赤紫色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.34 (ddd, J = 2.2, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.87 (ddd, J = 2.2, 4.3, 11.3 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 12.75 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 351.

融点: 148-149 °C.

[実施例 5 3 1]

2-ブロモ-N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 5 3 1)

化合物 4 5 4 (1.39 g, 5.00 mmol)、トリエチルアミン (3.06 mL, 22.0 mmol) および DMAP (61.0 mg, 0.500 mmol) を THF (30 mL) に懸濁し、0°C でブロモアセチルブロミド (1.64 mL, 20.0 mmol) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に

水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝99：1）で精製し、ジエチルエーテルでリソラリーすることにより標記化合物 5 3 1（1.59 g, 80%）を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.65-2.00 (m, 4H), 3.15 (tt, $J = 4.3, 10.7$ Hz, 1H), 3.49 (ddd, $J = 2.8, 11.4, 11.4$ Hz, 2H), 4.00-4.08 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz, 1H).

[実施例 5 3 2]

2-エトキシ-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド (化合物 5 3 2)

ナトリウムエトキシド (62.0 mg, 0.900 mmol) をエタノール (2 mL) に溶解し、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) を加えて、60℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝99：1）で精製し、2-プロパノールで結晶化することにより標記化合物 5 3 2 (53.4 mg, 49%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.50-1.75 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.34 (ddd, $J = 2.7, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.56 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.87 (ddd, $J = 2.7, 4.3, 11.6$ Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.

融点: 121-126 °C.

[実施例 5 3 3]

2-(ジメチルアミノ)-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド (化合物 5 3 3)

化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) を THF (2 mL) に溶解し、2mol/L ジメチルアミンの THF 溶液 (0.054 mL, 1.80 mmol) を加えて、室温で4.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、2-プロパノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリソラリーすることにより標記化合物 5 3 3 (64.1 mg, 10%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50-1.75 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.83-3.92 (m, 2H), 6.68 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.

融点: 129-130 °C.

[実施例 5 3 4]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]アセトアミド (化合物 5 3 4)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミンを用い、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 3 4 (78.1 mg, 64%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.75 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.34 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.44 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.87 (ddd, $J = 2.4, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.

融点: 103-105 °C.

[実施例 5 3 5]

2-[N, N-ビス(2-メトキシエチル)アミノ]-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]アセトアミド (化合物 5 3 5)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに N, N-ビス(2-メトキシエチル)アミンを用い、2-プロパノールで再結晶することにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 3 5 (51.0 mg, 38%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70-2.00 (m, 4H), 2.88 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.23 (s, 6H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.49 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.58 (s, 2H), 4.03 (ddd, $J = 2.7, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 11.55 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452.

[実施例 5 3 6]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1-ピロリジニル)アセトアミド (化合物 5 3 6)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりにピロリジン (0.076 mL, 0.90 mmol) を用い、ジエチルエーテルでリスラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 3 6 (66.1 mg, 57%) を白色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50-1.80 (m, 6H), 2.63-2.71 (m, 4H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.87 (ddd, $J = 2.2, 4.0, 12.1$ Hz, 2H), 6.68 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.

融点: 115-117 °C.

[実施例 5 3 7]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]アセトアミド (化合物 5 3 7)

実施例 5 3 3 と同様に、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに (R)-2-メトキシメチルピロリジン (104 mg, 0.900 mmol) を用い、2-プロパノールとヘキサンの混合溶媒でリソラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 3 7 (100 mg, 77%) を白色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.45-1.95 (m, 8H), 2.84-2.89 (m, 1H), 3.00-3.05 (m, 1H), 3.10-3.40 (m, 6H), 3.20 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.87 (ddd, $J = 2.4, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

融点: 103-104 °C.

[実施例 5 3 8]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-[(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]アセトアミド (化合物 5 3 8)

実施例 5 3 3 と同様に、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに (S)-2-メトキシメチルピロリジン (104 mg, 0.900 mmol) を用い、2-プロパノール-ヘキサンでリソラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 3 8 (92.6 mg, 71%) を白色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.45-1.95 (m, 8H), 2.84-2.89 (m, 1H), 3.00-3.05 (m, 1H), 3.10-3.40 (m, 6H), 3.20 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.87 (ddd, $J = 2.4, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

融点: 102-103 °C.

[実施例 5 3 9]

N-〔4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル〕-2-〔3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕アセトアミド (化合物 5 3 9)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 3-(ジメチルアミノ)ピロリジン (103 mg, 0.900 mmol) を用い、ジエチルエーテルより再結晶して、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 3 9 (73.9 mg, 57%) を淡茶色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70-2.15 (m, 6H), 2.26 (m, 6H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.55-2.80 (m, 2H), 2.85-3.05 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 4H), 4.00-4.09 (m, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.

[実施例 5 4 0]

N-〔4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル〕-2-(イソインドリン-2-イル)アセトアミド (化合物 5 4 0)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりにイソインドリン (110 mg, 0.900 mmol) を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリンスラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 4 0 (87.2 mg, 66%) を茶色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70-2.00 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.49 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.04 (ddd, $J = 2.7, 3.5, 11.3$ Hz, 2H), 4.16 (s, 4H), 6.55 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.54 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 0.8, 3.8$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.

[実施例 5 4 1]

N-〔4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル〕-2-(チアゾリジン-3-イル)アセトアミド (化合物 5 4 1)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりにチアゾリジン (0.071 mL, 0.90 mmol) を用い、ジエチルエーテルでリンスラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 4 1 (70.7 mg, 58%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75-2.00 (m, 4H), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.49 (ddd, $J = 3.0, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 4.04 (ddd, $J = 3.0, 4.0, 11.6$ Hz,

2H), 4.04 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 10.71 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 408.

[実施例 5 4 2]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-ピペリジノアセトアミド (化合物 5 4 2)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりにピペリジン (0.09 mL, 0.9 mmol) を用い、ジエチルエーテルでリスラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 4 2 (78.5 mg, 65%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.35-1.45 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 8H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.30-3.50 (m, 6H), 3.87 (ddd, $J = 2.4, 3.8, 11.6$ Hz, 2H), 6.68 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 404.

融点: 146-147 °C.

[実施例 5 4 3]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセトアミド (化合物 5 4 3)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 4-ヒドロキシピペリジン (92 mg, 0.90 mmol) を用い、ジエチルエーテルで再結晶することにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 4 3 (79.2 mg, 63%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 6H), 2.28 (ddd, $J = 2.4, 9.7, 12.1$ Hz, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.83-3.92 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 420.

融点: 178-180 °C.

[実施例 5 4 4]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(3-ヒドロキシピペリジノ)アセトアミド (化合物 5 4 4)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 3-ヒドロキシ

シピペリジンを用い、ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 4 4 (78.5 mg, 65%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75-2.00 (m, 8H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.82 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.48 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.80-3.95 (m, 1H), 4.03 (ddd, $J = 2.4, 4.0, 11.3$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.

[実施例 5 4 5]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (4-メトキシピペリジノ) アセトアミド (化合物 5 4 5)

化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) および 4-メトキシピペリジン塩酸塩 (139 mg, 0.900 mmol) を THF (4 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (0.140 mL, 0.990 mmol) を滴下して、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=49:1) で精製し、ジイソプロピルエーテルとジエチルエーテルの混合溶媒でリソラリーすることにより標記化合物 5 4 5 (96.0 mg, 74%) を白色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.40-1.85 (m, 8H), 2.32 (ddd, $J = 2.7, 9.2, 11.6$ Hz, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.30-3.80 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.87 (ddd, $J = 2.2, 4.3, 11.3$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

融点: 109-111 °C.

[実施例 5 4 6]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジノ) アセトアミド (化合物 5 4 6)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジンを用い、ジイソプロピルエーテルでリソラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 4 6 (105 mg, 81%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.11 (s, 3H), 1.45-1.75 (m, 8H), 2.50-2.55 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.34 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.87 (ddd, $J = 2.7, 4.3, 11.3$ Hz, 2H), 6.68 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H),

7.88 (dd, $J = 0.5, 1.6$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 434.

融点: 151-153 °C.

[実施例 5 4 7]

N- [4- (2-フリル) - 5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] - 2- (3-ヒドロキシメチルピペリジノ) アセトアミド (化合物 5 4 7)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 3-ヒドロキシメチルピペリジン (104 mg, 0.900 mmol) を用い、ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 4 7 (79.8 mg, 61%) を淡茶色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.60-2.00 (m, 9H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.18-2.38 (m, 1H), 2.71-2.91 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 1.6, 10.8$ Hz, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.48 (ddd, $J = 3.0, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.50-3.64 (m, 2H), 4.04 (ddd, $J = 3.0, 4.0, 11.3$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 434.

[実施例 5 4 8]

N- [4- (2-フリル) - 5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] - 2- (4-ヒドロキシメチルピペリジノ) アセトアミド (化合物 5 4 8)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 4-ヒドロキシメチルピペリジン (104 mg, 0.900 mmol) を用い、ジエチルエーテルで再結晶することにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 4 8 (104 mg, 80%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.30-1.60 (m, 3H), 1.70-2.00 (m, 8H), 2.31 (ddd, $J = 2.4, 11.9, 11.9$ Hz, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.48 (ddd, $J = 3.0, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.55 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.04 (ddd, $J = 3.0, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 434.

[実施例 5 4 9]

N- [4- (2-フリル) - 5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] - 2- [4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピペリジノ]

アセトアミド (化合物 5 4 9)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピペリジン (130 mg, 0.900 mmol) を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリソラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 4 9 (121 mg, 87%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.22 (s, 6H), 1.40-1.60 (m, 4H), 1.70-2.00 (m, 6H), 2.26 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.49 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 4.03 (ddd, $J = 2.7, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.

[実施例 5 5 0]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- [4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピペリジノ] アセトアミド (化合物 5 5 0)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピペリジン (142 mg, 0.900 mmol) を用い、ジエチルエーテルで再結晶することにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 5 0 (108 mg, 76%) を灰白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.26 (s, 6H), 1.40-1.70 (m, 3H), 1.70-2.00 (m, 8H), 2.27-2.34 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.42-3.54 (m, 3H), 3.99-4.09 (m, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.

[実施例 5 5 1]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- [4- (1-ピロリジニル) ピペリジノ] アセトアミド (化合物 5 5 1)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 4- (1-ピロリジニル) ピペリジン (140 mg, 0.900 mmol) を用い、ジエチルエーテルでリソラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 5 1 (55.1 mg, 39%) を淡橙色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.30-1.75 (m, 12H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 8H), 3.83-3.93 (m, 2H),

6.68 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 473.

融点: 183-184 °C.

[実施例 5 5 2]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (4-ピペリジノピペリジノ) アセトアミド (化合物 5 5 2)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 4-ピペリジノピペリジン (152 mg, 0.900 mmol) を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリストラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 5 2 (82.7 mg, 57%) を淡茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.30-1.75 (m, 12H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 3H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 6H), 3.33 (s, 2H), 3.83-3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 487.

融点: 177-179 °C.

[実施例 5 5 3]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (4-モルホリノピペリジノ) アセトアミド (化合物 5 5 3)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 4-モルホリノピペリジン (153 mg, 0.900 mmol) を用い、ジエチルエーテルでリストラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 5 3 (109 mg, 75%) を淡黄緑色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.30-1.55 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 6H), 2.05-2.30 (m, 3H), 2.44 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 2.90 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.34 (ddd, $J = 2.2, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.56 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.87 (ddd, $J = 2.2, 3.8, 11.3$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 489.

融点: 193-195 °C.

[実施例 5 5 4]

2- (1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) -N- [4

ー（２－フリル）－５－（テトラヒドロピランー４－イルカルボニル）チアゾールー２－イル] アセトアミド（化合物５５４）

実施例５３３と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに１，４－ジオキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン（０.２４０ mL, １.８０ mmol）を用い、ジエチルエーテルでリストラリーすることにより、化合物５３１（１２０ mg, ０.３００ mmol）から標記化合物５５４（１２２ mg, ８８％）を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.52-1.75 (m, 8H), 2.55-2.70 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.86 (s, 4H), 3.86-3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.

融点: 186-187 °C.

[実施例５５５]

２－（４－シアノピペリジノ）－N－〔４－（２－フリル）－５－（テトラヒドロピランー４－イルカルボニル）チアゾールー２－イル] アセトアミド（化合物５５５）

実施例５３３と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに４－シアノピペリジン（９９.０ mg, ０.９００ mmol）を用い、ジエチルエーテルでリストラリーすることにより、化合物５３１（１２０ mg, ０.３００ mmol）から標記化合物５５５（８８.９ mg, ６９％）を淡茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 6H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 3.83-3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 12.59 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.

[実施例５５６]

２－（４，４－ジフルオロピペリジノ）－N－〔４－（２－フリル）－５－（テトラヒドロピランー４－イルカルボニル）チアゾールー２－イル] アセトアミド（化合物５５６）

実施例５４５と同様にして、４－メトキシピペリジン塩酸塩の代わりに４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩（１４２ mg, ０.９００ mmol）を用い、ジエチルエーテルでリストラリーすることにより、化合物５３１（１２０ mg, ０.３００ mmol）から標記化合物５５６（１０４ mg, ７９％）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70-2.00 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 4H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.47 (ddd, J = 2.7, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 4.04 (ddd, J = 2.7, 4.0, 11.3 Hz, 2H), 6.58 (dd, J = 1.9, 3.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.77

(d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 10.43 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 440.

[実施例 5 5 7]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) アセトアミド (化合物 5 5 7)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (0.825 mL, 0.900 mmol) を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリソラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 5 7 (63.0 mg, 52%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70-1.95 (m, 4H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.73-2.77 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.49 (ddd, $J = 2.7, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 4.04 (ddd, $J = 2.7, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 5.60-5.70 (m, 1H), 5.75-5.85 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 402.

[実施例 5 5 8]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2-モルホリノアセトアミド (化合物 5 5 8)

化合物 4 5 4 (13.9 g, 50.0 mmol) およびトリエチルアミン (15.3 mL, 110 mmol) を THF (200 mL) に懸濁し、0°C でプロモアセチルブロミド (8.80 mL, 100 mmol) の THF 溶液 (50 mL) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。0°C で、反応液にプロモアセチルブロミド (17.6 mL, 200 mmol) の THF 溶液 (100 mL) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。0°C で、反応液にモルホリン (61.2 mL, 700 mmol) およびトリエチルアミン (97.6 mL, 700 mmol) の THF 溶液 (100 mL) を滴下して、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水 (500 mL) と酢酸エチル (500 mL) の混合物に注入し、濾過し、得られた濾液を分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 97 : 3) で精製し、エタノールで再結晶することにより標記化合物 5 5 8 (8.17 g, 40%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 6H), 3.39 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.87 (ddd, $J = 2.4, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 12.63 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 406.

融点: 110-104 °C.

[実施例 5 5 9]

2 - (cis-2, 6-ジメチルモルホリノ) -N- [4 - (2-フリル) -5 - (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 5 5 9)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに cis-2, 6-ジメチルモルホリン (0.110 mL, 0.900 mmol) を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒で再結晶することにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 5 9 (76.7 mg, 59%) を灰白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.70-2.00 (m, 4H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 4H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.49 (ddd, J = 3.0, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 4.04 (ddd, J = 3.0, 4.0, 11.3 Hz, 2H), 6.58 (dd, J = 1.9, 3.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 0.8, 3.8 Hz, 1H), 10.45 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 434.

[実施例 5 6 0]

2 - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] -N- [4 - (2-フリル) -5 - (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 5 6 0)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン (504 mg, 2.70 mmol) を用い、化合物 5 3 1 (360 mg, 504 mmol) から標記化合物 5 6 0 (428 mg, 94%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.44 (s, 9H), 1.70-2.00 (m, 4H), 2.57 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.49 (ddd, J = 2.7, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 4.04 (ddd, J = 2.7, 4.0, 11.6 Hz, 2H), 6.58 (dd, J = 1.9, 3.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 0.8, 3.8 Hz, 1H), 10.46 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 505.

[実施例 5 6 1]

N- [4 - (2-フリル) -5 - (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2 - (1-ピペラジニル) アセトアミド (化合物 5 6 1)

化合物 5 6 0 (428 mg, 0.849 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、0°C でトリフルオロ酢酸 (3 mL) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得

られた残渣をジエチルエーテルでリンスすることにより標記化合物 5 6 1 (263 mg, 77%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 2.74-2.80 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.35-3.45 (m, 8H), 3.87 (ddd, $J = 2.2, 4.3, 11.1$ Hz, 2H), 6.67 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.

[実施例 5 6 2]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) アセトアミド (化合物 5 6 2)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 1-メチルピペラジン (0.100 mL, 9.00 mmol) を用い、ジエチルエーテルで再結晶することにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 6 2 (43.4 mg, 35%) を淡橙色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.40-1.75 (m, 4H), 2.30-2.45 (m, 4H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.34-3.50 (m, 8H), 3.87 (ddd, $J = 2.2, 12.1, 12.1$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.

融点: 106-112 °C.

[実施例 5 6 3]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (4-イソプロピルピペラジン-1-イル) アセトアミド (化合物 5 6 3)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 1-イソプロピルピペラジン (115 mg, 9.00 mmol) を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリンスすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 6 3 (85.5 mg, 64%) を灰色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.70-2.00 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 9H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.49 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.

[実施例 5 6 4]

2- [4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] -N- [4- (2-フリル

ル) - 5 - (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 5 6 4)

実施例 5 3 3 と同様に、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 1-エトキシカルボニルピペラジン (0.266 mL, 18.0 mmol) を用い、エタノールで再結晶することにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 6 4 (58.7 mg, 41%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.59 (dd, $J = 7.5, 7.8$ Hz, 4H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.48 (ddd, $J = 3.0, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.59 (dd, $J = 7.5, 7.8$ Hz, 4H), 4.04 (ddd, $J = 3.0, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 0.5, 3.8$ Hz, 1H), 10.44 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

[実施例 5 6 5]

N- [4- (2-フリル) - 5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] - 2- [4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピペラジン-1-イル] アセトアミド (化合物 5 6 5)

実施例 5 3 3 と同様に、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルピペラジン (143 mg, 9.00 mmol) を用い、ジイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒でリスラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 6 5 (112 mg, 78%) を淡橙色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.07 (s, 6H), 1.50-1.80 (m, 4H), 2.48-2.58 (m, 4H), 3.10-3.40 (m, 10H), 3.38 (s, 2H), 3.83-3.92 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

融点: 106-108 °C.

[実施例 5 6 6]

N- [4- (2-フリル) - 5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] - 2- [4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピペラジン-1-イル] アセトアミド (化合物 5 6 6)

実施例 5 3 3 と同様に、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 2-メトキシ-2-メチルプロピルピペラジン (155 mg, 9.00 mmol) を用い、ジイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒でリスラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 6 6 (66.5 mg, 45%) を淡橙色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.08 (s, 6H), 1.50-1.80 (m, 4H), 2.51-2.53 (m, 4H),

3.07 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 3H), 3.30-3.45 (m, 6H), 3.32 (s, 2H), 3.83-3.92 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 491.

融点: 105-107 °C.

[実施例 5 6 7]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- {4- [(1-メトキシシクロプロピル) メチル] ピペラジン-1-イル} アセトアミド (化合物 5 6 7)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 1- [(1-メトキシシクロプロピル) メチル] ピペラジン (154 mg, 9.00 mmol) を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリソラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 6 7 (56.0 mg, 38%) を淡茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.40-0.44 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.49-2.55 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.30-3.80 (m, 6H), 3.33 (s, 2H), 3.83-3.92 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 489.

融点: 155-157 °C.

[実施例 5 6 8]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- [(7 R, 8 a S) -7-メトキシオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] アセトアミド (化合物 5 6 8)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに得られる (7 R, 8 a S) -7-メトキシオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン (141 mg, 9.00 mmol) を用い、ジエチルエーテルで再結晶することにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 6 8 (63.2 mg, 44%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40-1.80 (m, 7H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.70-2.97 (m, 4H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.25-3.40 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.83-3.93 (m, 4H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 475.

[実施例 5 6 9]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チア

ゾールー 2-イル] - 2 - [(7 S, 8 a S) - 7-ヒドロキシオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニン-2-イル] アセトアミド (化合物 5 6 9)

化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) を THF (2 mL) に溶解し、(7 S, 8 a S) - 7- (テトラヒドロピラン-2-イル) オキシオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン (204 mg, 0.900 mmol) を加えて、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をエタノール (3 mL) に溶解し、2mol/L 塩酸 (3 mL) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を水中に注入し、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 8 に調整した後、クロロホルムで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 23 : 2) で精製し、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒で再結晶することにより標記化合物 5 6 9 (46.5 mg, 34%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 6H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 3H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.83-3.92 (m, 2H), 4.14-4.20 (m, 1H), 6.69 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.

[実施例 5 7 0]

N- [4- (2-フリル) - 5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] - 2 - [オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] チアジン-8-イル] アセトアミド (化合物 5 7 0)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに得られるオクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] チアジン (143 mg, 9.00 mmol) を用い、ジエチルエーテルで再結晶することにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 7 0 (113 mg, 79%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 1.95-2.00 (m, 1H), 2.05-2.40 (m, 6H), 2.55-2.80 (m, 4H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 5H), 3.83-3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 12.60 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

[実施例 5 7 1]

N- [4- (2-フリル) - 5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] - 2 - [4- (テトラヒドロピラン-4-イル) ピペラジン-1-イル] アセトアミド (化合物 5 7 1)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに得られる 4-（テトラヒドロピラン-4-イル）ピペラジン（154 mg, 9.00 mmol）を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒でリソラリーすることにより、化合物 5 3 1（120 mg, 0.300 mmol）から標記化合物 5 7 1（79.8 mg, 54%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75-2.00 (m, 6H), 2.75-2.85 (m, 45H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.36-3.54 (m, 6H), 4.00-4.10 (m, 8H), 6.58 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 0.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.

[実施例 5 7 2]

N-〔4-（2-フリル）-5-（テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル）チアゾール-2-イル〕-2-（4-オキソオクタヒドロピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン-8-イル）アセトアミド（化合物 5 7 2）

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに得られる 4-オキソオクタヒドロピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン（141 mg, 9.00 mmol）を用い、エタノールで再結晶することにより、化合物 5 3 1（120 mg, 0.300 mmol）から標記化合物 5 7 2（127 mg, 89%）を淡桃色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75-2.00 (m, 4H), 2.29 (dd, $J = 11.0, 11.0$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 3.6, 11.0, 11.0$ Hz, 1H), 2.75-2.88 (m, 1H), 2.88-3.00 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.49 (ddd, $J = 2.7, 11.0, 11.0$ Hz, 2H), 3.55 (dd, $J = 7.0, 11.0$ Hz, 1H), 3.65-3.80 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 3H), 4.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.66 (dd, $J = 2.7, 11.9$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 1.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 10.35 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.

[実施例 5 7 3]

N-〔4-（2-フリル）-5-（テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル）チアゾール-2-イル〕-2-（オクタヒドロピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン-8-イル）アセトアミド（化合物 5 7 3）

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに得られるオクタヒドロピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン（128 mg, 9.00 mmol）を用い、エタノールで再結晶することにより、化合物 5 3 1（120 mg, 0.300 mmol）から標記化合物 5 7 3（75.8 mg, 55%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.70-2.00 (m, 4H), 2.11 (dd, $J = 13.2, 13.2$ Hz, 1H), 2.35-2.85 (m, 8H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 13.2, 13.2$ Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.48 (ddd, $J = 2.7, 11.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.88 (dd, $J = 3.5, 11.1$ Hz,

1H), 4.04 (ddd, J = 2.7, 4.0, 11.3 Hz, 2H), 6.58 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 10.46 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 461.

[実施例 5 7 4]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (1-メチル-2-オキソピペラジン-4-イル) アセトアミド (化合物 5 7 4)

実施例 5 3 3 と同様に、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 1-メチル-2-オキソピペラジン (103 mg, 0.900 mmol) を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒で再結晶することにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 7 4 (86.1 mg, 66%) を茶色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.75-2.00 (m, 4H), 2.92 (dd, J = 5.1, 5.6 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.45 (dd, J = 5.1, 5.6 Hz, 2H), 3.48 (ddd, J = 2.7, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 4.04 (ddd, J = 2.7, 4.0, 11.3 Hz, 2H), 6.57 (dd, J = 1.9, 3.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 0.8, 3.8 Hz, 1H), 10.40 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 433.

[実施例 5 7 5]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (1, 4-ペルヒドロオキサゼピン-4-イル) アセトアミド (化合物 5 7 5)

実施例 5 4 5 と同様に、4-メトキシピペリジン塩酸塩の代わりに 1, 4-ジアゼパン塩酸塩 (125 mg, 0.900 mmol) を用い、ジエチルエーテルでリソラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 7 5 (83.5 mg, 66%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.70-2.00 (m, 6H), 2.86-2.93 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.48 (ddd, J = 2.7, 11.1, 11.1 Hz, 2H), 3.75-3.87 (m, 4H), 4.03 (ddd, J = 2.7, 3.7, 11.1 Hz, 2H), 6.57 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 420.

[実施例 5 7 6]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) アセトアミド (化合物 5 7 6)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 1-メチル-1, 4-ジアゼパン (143 mg, 9.00 mmol) を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒で再結晶することにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 7 6 (50.3 mg, 39%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 4H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.83-3.93 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.

融点: 94-96 °C.

[実施例 5 7 7]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(アダマンタン-1-イルアミノ)アセトアミド (化合物 5 7 7)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 1-アダマンチルアミン (136 mg, 9.00 mmol) を用い、ジエチルエーテルでリソラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 7 7 (92.6 mg, 66%) を淡茶色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.50-1.80 (m, 16H), 2.00-2.05 (m, 3H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.87 (ddd, $J = 2.4, 4.0, 12.1$ Hz, 2H), 6.66 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.

融点: 168-170 °C.

[実施例 5 7 8]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イルアミノ)アセトアミド (化合物 5 7 8)

実施例 5 3 3 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 1-アミノ-3-ヒドロキシアダマンタン (151 mg, 9.00 mmol) を用い、ジエチルエーテルでリソラリーすることにより、化合物 5 3 1 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 5 7 8 (102 mg, 70%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.25-1.75 (m, 16H), 2.10-2.15 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.84-3.90 (m, 2H), 6.66 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 486.

融点: 176-178 °C.

[実施例 579]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(1-イミダゾリル)アセトアミド (化合物 579)

実施例 533 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりにイミダゾール (62.0 mg, 9.00 mmol) を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒で再結晶することにより、化合物 531 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 579 (43.2 mg, 37%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.70-2.00 (m, 4H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.90-4.10 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.54 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 387.

[実施例 580]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)アセトアミド (化合物 580)

実施例 533 と同様にして、ジメチルアミンの THF 溶液の代わりに 2-メチルイミダゾール (74.0 mg, 9.00 mmol) を用い、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒で再結晶することにより、化合物 531 (120 mg, 0.300 mmol) から標記化合物 580 (9.1 mg, 8%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.70-1.95 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.45 (ddd, J = 2.7, 11.3, 11.3 Hz, 2H), 4.00-4.05 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.53 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401.

[実施例 581]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸エチル (化合物 581)

実施例 456 と同様にして、シクロプロパンカルボニル=クロリドの代わりにクロロギ酸エチルを用い、化合物 454 (125 mg, 0.450 mmol) から標記化合物 581 (73.6 mg, 47%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.50-1.76 (m, 4H), 3.05-3.18 (m, 1H), 3.22-3.40 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 2H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.68 (dd, J

= 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 12.39 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 351.

融点: 152-153 °C.

[実施例 582]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-メチルテトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 582)

工程 1

テトラヒドロピラン-4-カルボン酸メチル (2.88 g, 20.0 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、0°C で 2.0 mol/L リチウムジイソプロピルアミドの THF 溶液 (22.0 mL, 44.0 mmol) を加えて、室温で 30 分攪拌した。反応液にヨウ化メチル (4.98 mL, 40.0 mmol) を滴下し、1 時間攪拌した。反応液を水に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製することにより、4-メチルテトラヒドロピラン-4-カルボン酸メチル (1.93 g, 61%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.20 (s, 3H), 1.42-1.52 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.73-3.81 (m, 2H).

工程 2

実施例 445 の工程 2 と同様にして、1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-8-カルボン酸エチルの代わりに工程 1 で得られる 4-メチルテトラヒドロピラン-4-カルボン酸メチル (2.32 g, 14.6 mmol) から N-メトキシ-4, N-ジメチルテトラヒドロピラン-4-カルボキサミド (886 mg, 32%) を得た。

工程 3

参考例 8 で得られる化合物 h (817 mg, 2.37 mmol) を THF (17 mL) に溶解し、-78°C、アルゴン気流下で 1.57 mol/L n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (3.32 mL, 5.21 mmol) を加えて、-78°C で 15 分間攪拌した。反応液に工程 2 で得られた N-メトキシ-4, N-ジメチルテトラヒドロピラン-4-カルボキサミド (886 mg, 4.73 mmol) を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製することにより標記化合物 582 (449 mg, 48%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.40 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.60-1.68 (m, 2H), 3.55-3.71 (m,

4H), 6.46 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

[実施例 5 8 3]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=4-メチルテトラヒドロピラン-4-イル=ケトン (化合物 5 8 3)

化合物 5 8 2 (210 mg, 0.535 mmol) をトリフルオロ酢酸 (2 mL) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより標記化合物 5 8 3 (156 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.25 (s, 3H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 3.30-3.62 (m, 4H), 6.54 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (br s, 2H).

[実施例 5 8 4]

N-[4-(2-フリル)-5-(4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 5 8 4)

実施例 1 8 5 と同様にして、ピコリン酸の代わりに 4-メトキシテトラヒドロフラン-4-カルボン酸を用い、参考例 8 で得られる化合物 h (690 mg, 2.00 mmol) から標記化合物 5 8 4 (167 mg, 20%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.52 (s, 9H), 1.93-2.11 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.76-3.79 (m, 4H), 6.53 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 3.3 Hz, 1H).

[実施例 5 8 5]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル=ケトン (化合物 5 8 5)

実施例 5 8 3 と同様にして、化合物 5 8 2 の代わりに化合物 5 8 4 (167 mg, 0.409 mmol) から標記化合物 5 8 5 (124 mg, 98 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.85-2.09 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.73-3.78 (m, 4H), 5.64 (br s, 2H), 6.52 (dd, J = 1.8, 3.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H).

[実施例 5 8 6]

N-{4-(2-フリル)-5-[1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)メチル]チアゾール-2-イル}カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 5 8 6)

実施例 9 2 と同様にして、DMF の代わりにテトラヒドロチオピランー 4-カルバルデヒドを用い、参考例 8 で得られる化合物 h (2.92 g, 8.45 mmol) から標記化合物 5 8 6 (2.17 g, 65%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.46 (s, 9H), 1.66-1.86 (m, 4H), 2.50-2.67 (m, 5H), 5.26-5.29 (m, 1H), 6.45 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 0.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H).

[実施例 5 8 7]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロチオピランー 4-イルカルボニル) チアゾールー 2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 5 8 7)

実施例 2 9 7 と同様にして、化合物 2 9 6 の代わりに化合物 5 8 6 (680 mg, 1.71 mmol) から標記化合物 5 8 7 (444 mg, 66%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.42 (s, 9H), 1.95-2.26 (m, 4H), 2.69-2.94 (m, 5H), 6.55 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

[実施例 5 8 8]

2-アミノ-4- (2-フリル) チアゾールー 5-イル=テトラヒドロチオピランー 4-イル=ケトン (化合物 5 8 8)

実施例 5 8 3 と同様にして、化合物 5 8 2 の代わりに化合物 5 8 7 (497 mg, 1.26 mmol) から標記化合物 5 8 8 (241 mg, 62 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.84-1.93 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.65-2.83 (m, 5H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

[実施例 5 8 9]

N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロチオピランー 4-イルカルボニル) チアゾールー 2-イル] ピリジンー 4-カルボキサミド (化合物 5 8 9)

化合物 5 8 8 (120 mg, 0.408 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (150 mg, 1.22 mmol)、EDC 塩酸塩 (234 mg, 1.22 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物 (187 mg, 1.22 mmol) を加えて、60°C で 3 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を 2-プロパノールで再結晶を行うことにより、標記化合物 5 8 9 (106 mg, 65%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.88-2.05 (m, 2H), 2.22-2.29 (m, 2H), 2.68-2.84 (m, 4H), 2.94-3.03 (m, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.71-7.48 (m, 3H), 8.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 10.6 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.

融点: 203-210 °C.

[実施例 590]

N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロチオピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリミジン-5-カルボキサミド (化合物 590)

実施例 228 と同様にして、化合物 186 の代わりに化合物 588 (100 mg, 0.340 mmol) から標記化合物 590 (40.0 mg, 28%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.65-1.69 (m, 2H), 2.13-2.17 (m, 2H), 2.65-2.73 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 3.04-3.20 (m, 1H), 6.71 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.29 (s, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.

融点: 238-240 °C.

[実施例 591]

N-[4-(2-フリル)-5-(1-オキシテトラヒドロチオピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 591)

化合物 587 (500 mg, 1.27 mmol) をクロロホルム (13 mL) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (219 mg, 1.27 mmol) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を水に注入し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 591 (359 mg, 69%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 9H), 1.93-2.09 (m, 2H), 2.41-2.76 (m, 4H), 3.08-3.30 (m, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H).

[実施例 592]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1-オキシテトラヒドロチオピラン-4-イル=ケトン (化合物 592)

実施例 583 と同様にして、化合物 582 の代わりに化合物 591 (359 mg, 0.874 mmol) から標記化合物 592 (234 mg, 86%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.62-1.75 (m, 2H), 2.01-2.26 (m, 2H), 2.51-2.68 (m, 2H), 2.85-3.24 (m, 3H), 6.64-6.67 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.02-8.04 (m, 2H).

[実施例 593]

N-[4-(2-フリル)-5-(1,1-ジオキシテトラヒドロチオピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 593)

実施例 5 9 1 と同様にして、*m*-クロロ過安息香酸 (870 mg, 5.04 mmol) を用い、化合物 5 8 7 (995 mg, 2.52 mmol) から標記化合物 5 9 3 (242 mg, 22%) を得た。
 ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 9H), 2.29-2.48 (m, 4H), 2.96-3.01 (m, 2H), 3.15-3.28 (m, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

[実施例 5 9 4]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=1, 1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イル=ケトン (化合物 5 9 4)

実施例 5 8 3 と同様にして、化合物 5 8 2 の代わりに化合物 5 9 3 (242 mg, 0.567 mmol) から標記化合物 5 9 4 (167 mg, 90%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.96-2.15 (m, 4H), 3.05-3.20 (m, 5H), 6.66 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[実施例 5 9 5]

N-[4-(2-フリル)-5-(1-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 *tert*-ブチル (化合物 5 9 5)

実施例 9 9 と同様にして、臭化フェニルマグネシウムの代わりに 1.03mol/L 塩化ベンジルマグネシウムの THF 溶液 (2.60 mL, 2.68 mmol) を用い、化合物 9 8 の代わりに化合物 9 2 (194 mg, 0.660 mmol) から標記化合物 5 9 5 (255 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.47 (s, 9H), 2.44-2.46 (m, 1H), 2.92 (s, 1H), 6.46 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.01-7.40 (m, 7H), 8.95 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387.

[実施例 5 9 6]

N-[4-(2-フリル)-5-フェニルアセチルチアゾール-2-イル]カルバミン酸 *tert*-ブチル (化合物 5 9 6)

実施例 2 9 7 と同様にして、化合物 2 9 6 の代わりに化合物 5 9 5 (255 mg, 0.66 mmol) から標記化合物 5 9 6 (130 mg, 51%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.54 (s, 9H), 4.13 (s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.60 (brs, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.

[実施例 5 9 7]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=ベンジル=ケトン (化合物 5 9 7)

実施例 5 8 3 と同様にして、化合物 5 8 2 の代わりに化合物 5 9 6 (126 mg, 0.330

mmol) から標記化合物 597 (91.2 mg, 97 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 4.01 (s, 2H), 5.68 (br s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.7$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.18-7.35 (m, 5H), 7.55 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 0.7$ Hz, 3.6 Hz, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.

[実施例 598]

N-[4-(2-フリル)-5-[1-ヒドロキシ-2-(2-メトキシフェニル)エチル]チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 598)

実施例 99 と同様にして、臭化フェニルマグネシウムの代わりに 0.25mol/L 塩化(2-メトキシ)ベンジルマグネシウムの THF 溶液 (25.0 mL, 6.25 mmol) を用い、化合物 98 の代わりに化合物 92 (506 mg, 1.72 mmol) から標記化合物 598 (716 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.50 (s, 9H), 3.75 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 5.65 (brs, 1H), 6.46 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 0.7$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.75-7.00 (m, 2H), 7.10-7.35 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 0.7$ Hz, 3.5 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.

[実施例 599]

N-[4-(2-フリル)-5-[2-(2-メトキシフェニル)アセチル]チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 599)

実施例 297 と同様にして、化合物 296 の代わりに化合物 598 (716 mg, 1.72 mmol) から標記化合物 599 (218 mg, 31 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.54 (s, 9H), 3.77 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 6.50 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 1.1$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 1.1$ Hz, 7.3 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 1.6$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.25 (ddd, $J = 1.6$ Hz, 7.4 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 0.7$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 0.7$ Hz, 3.7 Hz, 1H), 8.58 (brs, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.

[実施例 600]

2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=2-メトキシベンジル=ケトン (化合物 600)

実施例 583 と同様にして、化合物 582 の代わりに化合物 599 (218 mg, 0.527 mmol) から標記化合物 600 (162 mg, 98 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.77 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 5.51 (brs, 2H), 6.49 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.82-6.95 (m, 2H), 7.10-7.29 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]⁺ 315.

[実施例 601]

N- [4- (5-メチルフラン-2-イル) -5- (4-ピリジル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 601)

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに参考例 27 で得られる化合物 a a (46.1 mg, 0.179 mmol) を用いることにより標記化合物 601 (31.1 mg, 48%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.23 (s, 3H), 6.21 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

ESIMS m/z: [M+H]⁺ 363.

融点: 274-276 °C.

[実施例 602]

N- [4- (3-メチルフラン-2-イル) -5- (4-ピリジル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 602)

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに参考例 28 で得られる化合物 a b (106 mg, 0.413 mmol) を用いることにより標記化合物 602 (61.1 mg, 41%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.99 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 1.6, 6.1 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 1.6, 6.1 Hz, 2H), 8.57 (dd, J = 1.6, 6.1 Hz, 2H), 8.84 (dd, J = 1.6, 6.1 Hz, 2H).

ESIMS m/z: [M+H]⁺ 363.

融点: 254-257 °C.

[実施例 603]

N- [4- (3-フェニルフラン-2-イル) -5- (4-ピリジル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 603)

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに参考例 29 で得られる化合物 a c (22.5 mg, 0.070 mmol) を用いることにより標記化合物 603 (14.5 mg, 49%) を得た。

¹H NMR (CD₃OD, δ ppm): 6.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 5H), 7.29 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.32-8.35 (m, 2H), 8.65-8.72 (m, 2H).

ESIMS m/z: [M+H]⁺ 425.

融点: 190-192 °C.

[実施例 604]

N- { 5 - (4 - ピリジル) - 4 - [3 - (4 - ピリジル) フラン-2-イル] チアゾール-2-イル } ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 6 0 4)

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに参考例 3 0 で得られる化合物 a d (35.2 mg, 0.110 mmol) を用いることにより標記化合物 6 0 4 (9.90 mg, 21%) を得た。

^1H NMR (CD_3OD , δ ppm): 6.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 1.3, 4.8$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 1.3, 4.8$ Hz, 2H), 8.34-8.37 (m, 4H), 8.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.

[実施例 6 0 5]

N- [4 - (3 - フリル) - 5 - (4 - ピリジル) チアゾール-2-イル] ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 6 0 5)

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに参考例 3 1 で得られる化合物 a e (109 mg, 0.450 mmol) を用いることにより標記化合物 6 0 5 (155 mg, 99%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.43 (dd, $J = 0.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.6, 4.5$ Hz, 2H), 7.72 (dd, $J = 1.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 8.63 (dd, $J = 1.6, 4.5$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 13.31 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.

融点: 251-254 °C.

[実施例 6 0 6]

N- [4 - (3 - フリル) - 5 - (ピリジン-2-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 6 0 6)

実施例 1 8 5 と同様にして、化合物 h の代わりに参考例 3 2 で得られる化合物 a f (508 mg, 1.47 mmol) を用いることにより標記化合物 6 0 6 (310 mg, 57%) を得た。

[実施例 6 0 7]

2-アミノ-4-(3-フリル) チアゾール-5-イル=2-ピリジル=ケトン (化合物 6 0 7)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 6 0 6 (331 mg, 0.892 mmol) を用いることにより標記化合物 6 0 7 (199 mg, 88%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 5.66 (br s, 2H), 7.07 (dd, $J = 0.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 8.16-8.22 (m, 1H), 8.64-8.67 (m, 1H),

8.72-8.73 (m, 1H).

[実施例 608]

N-[4-(3-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 608)

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに化合物 607 (87.4 mg, 0.322 mmol) を用いることにより標記化合物 608 (96.8 mg, 80%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.07-7.08 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.78-7.79 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.07-8.17 (m, 2H), 8.66-8.70 (m, 1H), 8.82-8.86 (m, 3H), 13.4 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.

融点: 264-266 °C.

[実施例 609]

N-[4-(3-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 609)

実施例 185 と同様にして、ピコリン酸の代わりにテトラヒドロピラン-4-カルボン酸を用い、化合物 h の代わりに参考例 32 で得られる化合物 a f (3.68 g, 10.7 mmol) より標記化合物 609 (2.66 g, 66%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.49 (s, 9H), 1.76-1.97 (m, 4H), 3.09 (tt, $J = 4.0, 11.0$ Hz, 1H), 3.49 (ddd, $J = 2.6, 11.4, 11.4$ Hz, 2H), 4.06 (ddd, $J = 2.6, 4.0, 11.4$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 0.7, 1.5$ Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.

[実施例 610]

2-アミノ-4-(3-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン (化合物 610)

実施例 186 と同様にして、化合物 185 の代わりに化合物 609 (1.92 g, 5.07 mmol) を用いることにより標記化合物 610 (1.41 g, 99%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.69-1.95 (m, 4H), 2.88 (tt, $J = 3.9, 11.0$ Hz, 1H), 3.41 (ddd, $J = 2.4, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 4.02 (ddd, $J = 2.4, 4.2, 11.6$ Hz, 2H), 5.34 (br s, 2H), 6.95 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 1.6, 1.8$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J = 0.7, 1.6$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.

[実施例 611]

N-[4-(3-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チア

ゾールー 2-イル] シクロプロパンカルボキサミド (化合物 6 1 1)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりにシクロプロパンカルボン酸を用い、エタノールと水の混合溶媒で再結晶することにより、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 6 1 0 (150 mg, 0.435 mmol) より標記化合物 6 1 1 (98.6 mg, 66%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.90-1.00 (m, 2H), 1.14-1.22 (m, 2H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.76-1.98 (m, 4H), 3.08 (tt, $J = 4.4, 10.6$ Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J = 2.6, 11.4, 11.4$ Hz, 2H), 4.04 (ddd, $J = 2.6, 4.0, 11.4$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 0.7, 1.5$ Hz, 1H), 10.11 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.

融点: 231-232 °C.

[実施例 6 1 2]

2-クロロ-N-[4-(3-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-5-カルボキサミド (化合物 6 1 2)

実施例 1 8 8 と同様にして、塩化アセチルの代わりに6-クロロニコチノイル=クロリドを用い、エタノールでリスラリーすることにより、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 6 1 0 (100 mg, 0.359 mmol) より標記化合物 6 1 2 (110 mg, 73%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.74-2.00 (m, 4H), 3.13 (tt, $J = 4.2, 10.6$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J = 2.8, 11.4, 11.4$ Hz, 2H), 4.04 (ddd, $J = 2.8, 4.3, 11.4$ Hz, 2H), 6.97 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 0.7, 8.4$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 2.5, 8.4$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 0.7, 2.5$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{C}^{35}\text{CIM}-\text{H}]^-$ 416, $[\text{C}^{37}\text{CIM}-\text{H}]^-$ 418.

融点: 237-239 °C.

[実施例 6 1 3]

N-[4-(3-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-3-カルボキサミド (化合物 6 1 3)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに5-メチルニコチン酸を用い、エタノールと水の混合溶媒で再結晶することにより、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 6 1 0 (59.8 mg, 0.215 mmol) より標記化合物 6 1 3 (46.5 mg, 53%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.79-2.01 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 3.15 (tt, $J = 4.0, 10.6$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 2.7, 11.4, 11.4$ Hz, 2H), 4.06 (ddd, $J = 2.7, 4.0, 11.4$ Hz, 2H),

7.01 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.6, 1.8$ Hz, 1H), 8.06-8.10 (m, 1H), 8.66 (dd, $J = 0.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 398.

融点: 244-246 °C.

[実施例 6 1 4]

N- [4- (3-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2-メチルピリジン-5-カルボキサミド (化合物 6 1 4)

実施例 1 8 7 と同様にして、イソニコチン酸の代わりに 6-メチルニコチン酸 (290 mg, 2.11 mmol) を用い、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 6 1 0 (96.0 mg, 0.345 mmol) より標記化合物 6 1 4 (120 mg, 87%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.56-1.78 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 3.16-3.24 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.88-3.92 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 0.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 1.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 2.4, 8.3$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J = 0.8, 1.0$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 13.30 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 398.

融点: 217-219 °C

[実施例 6 1 5]

N- [4- (3-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2-メチルピリジン-4-カルボキサミド (化合物 6 1 5)

化合物 6 1 0 (100 mg, 0.359 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、2-メチルイソニコチン酸塩酸塩 (249 mg, 1.44 mmol)、EDC 塩酸塩 (558 mg, 2.91 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (463 mg, 3.02 mmol) およびトリエチルアミン (0.400 mL, 2.87 mmol) を加えて、80°C で終夜攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、エタノールと水の混合溶媒で再結晶することにより、標記化合物 6 1 5 (73.1 mg, 51%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.76-2.01 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 3.15 (tt, $J = 4.0, 10.6$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 2.8, 11.4, 11.4$ Hz, 2H), 4.02-4.12 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.67 (dd, $J = 0.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 9.74 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 396.

融点: 202-204 °C.

[実施例 6 1 6]

2-クロロ-N-[4-(3-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 6 1 6)

化合物 6 1 0 (100 mg, 0.359 mmol) をピリジン (3 mL) に溶解し、6-クロロイソニコチノイルクロリド (560 mg, 3.18 mmol) および DMAP (4.40 mg, 0.0360 mmol) を加え、80°C で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注入し、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製し、エタノールと水の混合溶媒で再結晶することにより、標記化合物 6 1 6 (54.5 mg, 36%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.79-2.01 (m, 4H), 3.14 (tt, $J = 4.0, 10.8$ Hz, 1H), 3.53 (ddd, $J = 2.5, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 4.07 (ddd, $J = 2.5, 4.0, 11.6$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.6, 5.1$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 0.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 0.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 0.6, 5.1$ Hz, 1H), 9.73 (br s, 1H).

APCIMS m/z : [$^{35}\text{ClM-H}$] 416, [$^{37}\text{ClM-H}$] 418.

融点: 202-204 °C.

[実施例 6 1 7]

N-[4-(3-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-メチルピリミジン-5-カルボキサミド (化合物 6 1 7)

実施例 2 2 8 と同様にして、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 6 1 0 (104 mg, 0.372 mmol) を用いることにより標記化合物 6 1 7 (42.6 mg, 29%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.80-2.00 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 3.14 (tt, $J = 4.4, 10.5$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 2.8, 11.4, 11.4$ Hz, 2H), 4.02-4.12 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J = 0.7, 1.5$ Hz, 1H), 9.15 (s, 2H), 10.39 (br s, 1H).

ESIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 399.

融点: 225-227 °C

[実施例 6 1 8]

N-[4-(3-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-2-(3-ピリジル)アセトアミド (化合物 6 1 8)

化合物 6 1 0 (102 mg, 0.366 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、3-ピリジル酢酸塩酸塩 (635 mg, 3.66 mmol)、EDC 塩酸塩 (702 mg, 3.66 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (561 mg, 3.66 mmol) およびトリエチルアミン

(0.510 mL, 3.66 mmol) を加えて、80°Cで10時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注入し、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、エタノールと水の混合溶媒で再結晶することにより、標記化合物618（74.6 mg, 52%）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.75-1.94 (m, 4H), 3.08 (tt, $J = 4.4, 10.5$ Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J = 2.5, 11.4, 11.4$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.04 (ddd, $J = 2.5, 4.1, 11.4$ Hz, 2H), 6.92 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.36 (ddd, $J = 0.7, 4.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 8.55-8.67 (m, 3H), 9.41 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.

融点: 195-197 °C.

[実施例619]

N-[4-(3-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-3-メトキシベンズアミド (化合物619)

実施例188と同様にして、塩化アセチルの代わりに3-メトキシベンゾイル＝クロリドを用い、エタノールと水の混合溶媒で再結晶することにより、化合物186の代わりに化合物610 (100 mg, 0.359 mmol) より標記化合物619 (90.0 mg, 61%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.79-2.01 (m, 4H), 3.15 (tt, $J = 4.6, 10.7$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 2.6, 11.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.06 (ddd, $J = 2.6, 3.9, 11.6$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 2.6, 2.6, 6.6$ Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 4H), 8.68 (dd, $J = 0.7, 1.5$ Hz, 1H), 9.52 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.

融点: 194-196 °C.

[実施例620]

4-フルオロ-N-[4-(3-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物620)

実施例188と同様にして、塩化アセチルの代わりに4-フルオロベンゾイル＝クロリドを用い、エタノールと水の混合溶媒で再結晶することにより、化合物186の代わりに化合物610 (100 mg, 0.359 mmol) より標記化合物620 (68.3 mg, 47%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.79-2.01 (m, 4H), 3.15 (tt, $J = 4.4, 10.6$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 2.6, 11.4, 11.4$ Hz, 2H), 4.06 (ddd, $J = 2.6, 4.0, 11.4$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 1.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.96-8.04 (m,

2H), 8.67 (0.7, 1.5 Hz, 1H), 9.63 (br s, 1H).

APCIMS m/z : $[M+H]^+$ 401.

融点: 231-232 °C.

[実施例 6 2 1]

N- [4- (3-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -2-モルホリノアセトアミド (化合物 6 2 1)

実施例 2 8 7 と同様にして、化合物 2 8 6 の代わりに化合物 6 1 0 (204 mg, 0.745 mmol) を用いることにより標記化合物 (68.4 mg, 23%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.76-1.97 (m, 4H), 2.62-2.69 (m, 4H), 3.10 (tt, $J = 4.2$, 10.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.49 (ddd, $J = 2.8$, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.80-3.86 (m, 4H), 4.04 (ddd, $J = 2.4$, 4.4, 11.6 Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 0.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.5$, 1.8 Hz, 1H), 8.64 (dd, $J = 0.7$, 1.5 Hz, 1H), 10.35 (br s, 1H).

[実施例 6 2 2]

N- [5- (シクロペンチルカルボニル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ジシクロプロパンカルボキサミド (化合物 6 2 2)

化合物 4 5 2 (88.9 mg, 0.339 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、シクロプロパンカルボニルクロリド (0.188 mL, 1.98 mmol) およびトリエチルアミン (0.279 mL, 2.00 mmol) を加えて、50°C で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製することにより、標記化合物 6 2 2 (135 mg, 100%) を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.06-1.14 (m, 4H), 1.30-1.36 (m, 4H), 1.56-1.80 (m, 4H), 1.87-1.96 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.7$ Hz, 3.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 0.7$ Hz, 3.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 0.7$ Hz, 1.7 Hz, 1H).

ESIMS m/z : $[M+H]^+$ 331.

融点: 87-88°C.

[実施例 6 2 3]

N- [5- (2-エトキシアセチル) -4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] -N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル (化合物 6 2 3)

工程 1

参考例 8 で得られる化合物 h (2.00 g, 5.79 mmol) を DMF (29 mL) に溶解し、55%水素化ナトリウム (278 mg, 6.37 mmol) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル (0.793 mL, 12.7 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。

反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製することにより、N－[5－ブロモ－4－（2－フリル）チアゾール－2－イル]－N－メチルカルバミン酸 tert－ブチル（2.08 g, 100%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.57 (s, 9H), 3.54 (s, 3H), 6.48 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H).

工程 2

工程 1 で得られる N－[5－ブロモ－4－（2－フリル）チアゾール－2－イル]－N－メチルカルバミン酸 tert－ブチル（1.41 g, 3.93 mmol）を THF（19 mL）に溶解し、 -78°C 、アルゴン気流下で、1.57 mol/L n－ブチルリチウムの n－ヘキサン溶液（2.75 mL, 4.32 mmol）を加えて、 -78°C で 15 分間攪拌した。反応液に 2－エトキシ－N－メトキシ－N－メチルアセトアミド（1.74 g, 11.8 mmol）を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、標記化合物 6 2 3（550 mg, 38%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.24 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.59 (s, 9H), 3.58 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

〔実施例 6 2 4〕

エトキシメチル＝4－（2－フリル）－2－（メチルアミノ）チアゾール－5－イル＝ケトン（化合物 6 2 4）

化合物 6 2 3（550 mg, 1.50 mmol）をトリフルオロ酢酸（2 mL）に溶解し、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウムを加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物 6 2 4（344 mg, 86%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.24 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.00 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 3.57 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.72-6.74 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

〔実施例 6 2 5〕

2－（ベンジルアミノ）－4－（2－フリル）チアゾール－5－イル＝テトラヒドロ

ピラン-4-イル=ケトン (化合物 6 2 5)

実施例 6 2 3 と同様に、ヨウ化メチルの代わりに臭化ベンジルを用い、2-エトキシ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミドの代わりにN-メトキシ-N-メチルテトラヒドロピラン-4-カルボキサミドを用い、参考例 8 で得られる化合物 h より N-ベンジル-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを得た。実施例 6 2 4 と同様に、化合物 6 2 3 の代わりに得られた N-ベンジル-N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチルより標記化合物 6 2 5 を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.65-1.90 (m, 4H), 2.98 (tt, $J = 3.8, 10.9$ Hz, 1H), 3.38 (ddd, $J = 2.4, 10.9, 10.9$ Hz, 2H), 4.00 (ddd, $J = 2.4, 4.8, 10.9$ Hz, 2H), 4.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 5H), 7.49 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H).

[実施例 6 2 6]

4-(2-フリル)-2-(メチルアミノ)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン (化合物 6 2 6)

実施例 6 2 3 と同様に、2-エトキシ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミドの代わりにN-メトキシ-N-メチルテトラヒドロピラン-4-カルボキサミドを用い、参考例 8 で得られる化合物 h より N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチルを得た。実施例 6 2 4 と同様に、化合物 6 2 3 の代わりに得られた N-[4-(2-フリル)-5-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチルより標記化合物 6 2 6 を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.65-1.90 (m, 4H), 2.95-3.10 (m, 1H), 3.11-3.20 (m, 3H), 3.38 (ddd, $J = 2.4, 10.9, 10.9$ Hz, 2H), 4.00 (ddd, $J = 2.4, 4.8, 10.9$ Hz, 2H), 4.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H).

[実施例 6 2 7]

2-(tert-ブチルアミノ)-4-(2-フリル)チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン (化合物 6 2 7)

実施例 6 2 3 と同様に、ヨウ化メチルの代わりに2-ヨード-2-メチルプロパンを用い、2-エトキシ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミドの代わりにN-メトキシ-N-メチルテトラヒドロピラン-4-カルボキサミドを用い、参考例 8 で

得られる化合物 h より N- (tert-ブチル) -N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチルを得た。実施例 6 2 4 と同様にして、化合物 6 2 3 の代わりに得られた N- (tert-ブチル) -N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチルより標記化合物 6 2 7 を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.49 (s, 9H), 1.72-1.96 (m, 4H), 3.05 (tt, J = 3.8, 11.1 Hz, 1H), 3.41 (ddd, J = 2.3, 11.1, 11.1 Hz, 2H), 4.02 (ddd, J = 2.3, 4.0, 11.1 Hz, 2H), 5.84 (br s, 1H), 6.55 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

[実施例 6 2 8]

4- (2-フリル) -2- (2, 2, 4, 4-テトラメチルブチルアミノ) チアゾール-5-イル=テトラヒドロピラン-4-イル=ケトン (化合物 6 2 8)

実施例 6 2 3 と同様にして、ヨウ化メチルの代わりに 2-クロロ-2, 2, 4, 4-テトラメチルブタンを用い、2-エトキシ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミドの代わりに N-メトキシ-N-メチルテトラヒドロピラン-4-カルボキサミドを用い、参考例 8 で得られる化合物 h より N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -N- (2, 2, 4, 4-テトラメチルブチルアミノ) カルバミン酸 tert-ブチルを得た。実施例 6 2 4 と同様にして、化合物 6 2 3 の代わりに得られた N- [4- (2-フリル) -5- (テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル) チアゾール-2-イル] -N- (2, 2, 4, 4-テトラメチルブチルアミノ) カルバミン酸 tert-ブチルより標記化合物 6 2 8 を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.03 (s, 9H), 1.50 (s, 6H), 1.71-1.80 (m, 4H), 1.80 (s, 2H), 3.05 (tt, J = 3.9, 11.2 Hz, 1H), 3.40 ddd, J = 1.6, 11.6, 11.6 Hz, 2H), 3.95-4.10 (m, 2H), 5.87 (br s, 1H), 6.55 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

[実施例 6 2 9]

N- [4- (2-フリル) -5- (4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物 6 2 9)

実施例 9 2 と同様にして、DMF の代わりに 1-メチル-4-ピペリドン (1.39 mL, 113 mmol) を用い、化合物 h の代わりに参考例 1 4 の工程 1 で得られた N- [5-ブロモ-4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (1.13 g, 3.23 mmol) より標記化合物 6 2 9 (48.5 mg, 4%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.03-2.39 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.59-2.67 (m, 2H), 2.70-2.83 (m, 2H), 6.44 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 0.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 0.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.84-7.91 (m, 2H).

[実施例 630]

2-アミノ-4-(2-ピリジル)チアゾール-5-イル=2-ピリジル=ケトン(化合物 630)

1, 3-ジ(2-ピリジル)プロパン-1, 3-ジオン (1.17 g, 5.15 mmol) を酢酸 (20 mL) に溶解し、臭素 (856 mg, 5.35 mmol) を加えて、80°C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をエタノール (30 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (0.750 mL, 5.38 mmol) およびチオ尿素 (416 mg, 5.47 mmol) を加えて、加熱還流下で 30 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム; メタノール=9:1) で精製することにより、標記化合物 630 (739 mg, 51%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 7.09-7.27 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 0.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.80-7.88 (m, 1H), 8.01 (br s, 2H), 8.15 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

[実施例 631]

N-[4-(2-ピリジル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 631)

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに化合物 630 (739 mg, 2.62 mmol) を用いることにより標記化合物 631 (680 mg, 67%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 7.19-7.24 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 2H), 7.96-7.98 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 13.5 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388.

融点: 232-234 °C.

[実施例 632]

N-[4-フェニル-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 632)

工程 1

参考例 7 と同様にして、2-アセチルフランの代わりにアセトフェノン (3.18 g, 26.5 mmol) を用いることにより 2-アミノ-5-ブロモ-4-フェニルチアゾール

(3.56 g, 53%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 5.03 (br s, 2H), 7.31-7.44 (m, 3H), 7.84 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 2H).

工程 2

実施例 9 2 の工程 1 と同様にして、化合物 g の代わりに工程 1 で得られた 2-アミノ-5-ブロモ-4-フェニルチアゾール (691 mg, 2.71 mmol) を用いることにより N-[5-ブロモ-4-フェニルチアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (499 mg, 52%) を得た。

^1H NMR (DMSO-d_6 , δ ppm): 1.50 (s, 9H), 7.37-7.50 (m, 3H), 7.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H).

工程 3

実施例 1 8 5 と同様にして、化合物 h の代わりに工程 2 で得られた N-[5-ブロモ-4-フェニルチアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (499 mg, 1.41 mmol) を用いることにより標記化合物 6 3 2 (355 mg, 66%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.55 (s, 9H), 7.35-7.46 (m, 4H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.76-7.86 (m, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.63-8.67 (m, 1H).

[実施例 6 3 3]

2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-イル=2-ピリジル=ケトン (化合物 6 3 3)

実施例 1 8 6 と同様にして、化合物 1 8 5 の代わりに化合物 6 3 2 (355 mg, 0.931 mmol) を用いることにより標記化合物 6 3 3 (256 mg, 98%) を得た。

^1H NMR (DMSO-d_6 , δ ppm): 7.28-7.21 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 7.0, 7.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.0, 7.7$ Hz, 1H), 8.03 (br s, 2H), 8.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H).

[実施例 6 3 4]

N-[4-フェニル-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 6 3 4)

実施例 1 8 7 と同様にして、化合物 1 8 6 の代わりに化合物 6 3 3 (256 mg, 0.911 mmol) を用いることにより標記化合物 6 3 4 (247 mg, 70%) を得た。

^1H NMR (DMSO-d_6 , δ ppm): 7.35-7.38 (m, 3H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 2H), 8.04 (dd, $J = 1.3, 4.6$ Hz, 2H), 8.67 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 1.3, 4.6$ Hz, 2H), 13.39 (br s, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387.

融点: 231-235 °C

[参考例 1]

2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール (化合物 a)

工程 1

WO03/35639に記載の方法に従って得られる1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)エタノン(4.15 g, 22.2 mmol)を酢酸(22 mL)に溶解し、臭素(3.54 g, 22.2 mmol)を加えて、80℃で1時間攪拌した。反応液を氷水で冷却した後、酢酸エチルを加えて、析出した結晶を濾取することにより、2-ブロモ-1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(7.59 g, 99%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.58 (dd, $J = 1.7, 3.7$ Hz, 1H), 7.01 (1H, s), 7.91 (dd, $J = 0.8, 3.7$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.97 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H).

工程 2

2-ブロモ-1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(7.59 g, 21.9 mmol)をエタノール(110 mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(3.35 mL, 24.1 mmol)を加えて、室温で30分間攪拌した。反応混合物にチオ尿素(1.83 g, 24.1 mmol)を加えて、加熱還流下で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製することにより、標記化合物 a (5.10 g, 96%)を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 1.7, 6.3$ Hz, 2H), 7.43 (br s, 2H), 7.60 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J = 1.7, 6.3$ Hz, 2H).

[参考例 2]

2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(2-ピリジル)チアゾール (化合物 b)

参考例 1 と同様にして、1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)エタノンの代わりに1-(2-フリル)-2-(2-ピリジル)エタノン(936 mg, 5.00 mmol)より標記化合物 b (155 mg, 13%, 2 工程)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.56 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 1.7, 4.4$ Hz, 2H), 7.44 (br s, 2H), 7.60 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J = 1.7, 4.4$ Hz, 2H).

[参考例 3]

2-アミノ-4-(2-フリル)-5-フェニルチアゾール (化合物 c)

参考例 1 と同様にして、1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)エタノンの代

わりに 1-(2-フリル)-2-フェニルエタノン (2.75 g, 14.8 mmol) より標記化合物 c (1.47 g, 41%, 2 工程) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.43-6.47 (m, 2H), 7.14 (br s, 2H), 7.28-7.35 (m, 5H), 7.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

[参考例 4]

2-アミノ-5-ベンジル-4-(2-フリル)チアゾール臭化水素酸塩 (化合物 d)

参考例 1 の工程 1 と同様にして、1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)エタノンの代わりに 1-(2-フリル)-3-フェニルプロパノン (1.19 g, 5.94 mmol) を用い、2-ブロモ-1-(2-フリル)-3-フェニルプロパノン (1.66 g, 5.94 mmol) を得た。得られた化合物をアセトニトリル (15 mL) に溶解し、チオ尿素 (0.49 g, 6.44 mmol) を加えて、加熱還流下で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、析出した固体を濾取することにより、標記化合物 d (1.21 g, 60%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.25 (s, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.90 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.05 (br s, 2H).

[参考例 5]

2-アミノ-5-(エトキシカルボニル)-4-(2-フリル)チアゾール臭化水素酸塩 (化合物 e)

参考例 4 と同様にして、1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)エタノンの代わりにフロイル酢酸エチル (2.73 g, 15 mmol) より、標記化合物 e (2.91 g, 61%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.63 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.79 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H).

[参考例 6]

2-アミノ-4-(2-フリル)-5-メチルチアゾール (化合物 f)

参考例 1 と同様にして、1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)エタノンの代わりに 1-(2-フリル)プロパノン (500 mg, 4.03 mmol) より、標記化合物 f (245 mg, 34%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.48 (s, 3H), 4.82 (br s, 2H), 6.45 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H)

[参考例 7]

2-アミノ-5-ブロモ-4-(2-フリル)チアゾール (化合物 g)

工程 1

2-アセチルフラン (5.1 g, 46.0 mmol) をジクロロメタン (50 mL) とメタノー

ル (50 mL) の混合溶媒に溶解し、テトラ (n-ブチル) アンモニウムトリブロミド (22.3 g, 46.0 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をアセトニトリル (60 mL) に溶解し、チオ尿素 (3.5 g, 46.0 mmol) を加えて、室温で30分間攪拌した。析出した固体を濾取し、得られた固体を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルの混合溶媒に溶解し、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製することにより、2-アミノ-4-(2-フリル) チアゾール (1.53 g, 20%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 5.17 (br s, 2H), 6.43 (dd, $J = 2.0, 3.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

工程 2

工程 1 で得られた 2-アミノ-4-(2-フリル) チアゾール (330 mg, 1.99 mmol) をクロロホルム (4 mL) に懸濁し、N-ブロモコハク酸イミド (360 mg, 2.02 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去することにより、標記化合物 g (438 mg, 90%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 5.08 (br s, 2H), 6.48 (dd, $J = 2.0, 3.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

[参考例 8]

N-[5-ブロモ-4-(2-フリル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸tert-ブチル (化合物 h)

参考例 7 で得られる化合物 g (12.0 g, 49.0 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (21.3 g, 97.9 mmol)、トリエチルアミン (17.1 mL, 122 mmol) および N, N-ジメチルアミノピリジン (0.60 g, 4.91 mmol) を DMI (200 mL) に溶解し、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製することにより、標記化合物 h (14.2 g, 84%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.49 (s, 9H), 6.64 (dd, $J = 2.0, 3.3$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 0.7, 2.0$ Hz, 1H).

[参考例 9]

2-アミノ-5-ブロモ-4-(5-ブロモ-2-フリル) チアゾール (化合物 i)

参考例 7 で得られる化合物 g (500 mg, 2.04 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、N-ブromoコハク酸イミド (363 mg, 2.04 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製することにより、標記化合物 j (379 mg, 57%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 5.16 (br s, 2H), 6.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H)

[参考例 10]

N-[5-ブromo-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド (化合物 j)

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに参考例 7 で得られる化合物 g (332 mg, 1.36 mmol) を用い、標記化合物 k (382 mg, 81%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6.68 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 13.48 (br s, 1H).

ESIMS m/z : [$^{79}\text{BrM}-\text{H}$] 348, [$^{81}\text{BrM}-\text{H}$] 350.

[参考例 11]

2-メトキシイソニコチン酸 (化合物 k)

US6,509,361 に記載の方法に従って得られる 2-メトキシイソニコチン酸メチル (6.35 g, 38.0 mmol) をメタノール (39 mL) と水 (13 mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム-水和物 (7.97 g, 190 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。メタノールを減圧下で留去し、得られた水溶液に 4mol/L 塩酸を加えて、pH を 3 に調整した。析出した固体を濾取することにより、標記化合物 k (4.72 g, 81%) を白色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.90 (s, 3H), 7.19 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 5.3, 1.9$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 154.

[参考例 12]

2-(4-メトキシベンジルオキシ)イソニコチン酸 (化合物 l)

55%水素化ナトリウム (2.49 g, 0.0570 mmol) を DMF (19 mL) に懸濁し、氷冷下、4-メトキシベンジルアルコール (7.12 mL, 0.057 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 2-クロロイソニコチン酸 (3.00 g, 0.0190 mmol) を加えて、80°C で 2 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水 (60 mL) と水 (60 mL) の

混合物に注入し、10%塩酸で溶液の pH を 5 に調整した後、氷冷下で 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、標記化合物 1 (5.26 g, 定量的) を白色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.75 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.34 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.

[参考例 1 3]

2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル) チアゾール (化合物 m)

工程 1

3, 4-ジメチルピリジン (2.25 mL, 20.0 mmol) およびフラン-2-カルボン酸エチル (5.02 mL, 40.0 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、 0°C で 1.0 mol/L リチウムヘキサメチルジシラジドの THF 溶液 (40.0 mL, 40.0 mmol) を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) で精製することにより、1-(2-フリル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル) エタノン (3.34 g, 16.6 mmol) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.32 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 0.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.

工程 2

参考例 1 と同様にして、1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル) エタノンの代わりに工程 1 で得られた 1-(2-フリル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル) エタノン (1.61 g, 8.00 mmol) を用いることにより標記化合物 m (1.67 g, 81%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.05 (s, 3H), 6.39 (dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.29 (br s, 2H), 7.46 (dd, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H).

[参考例 1 4]

N-[4-(2-フリル)-5-ヨードチアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合

物 n)

工程 1

参考例 7 で得られる化合物 g (10.0 g, 40.8 mmol) をピリジン (136 mL) に溶解し、氷冷下、4-ジメチルアミノピリジン (250 mg, 2.04 mmol) および塩化ベンゾイル (8.05 mL, 69.4 mmol) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製することにより、N-[5-ブロモ-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (12.0 g, 84%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.67 (dd, $J = 1.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.46-7.71 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.09-8.17 (m, 2H).

工程 2

実施例 9 2 と同様にして、DMF の代わりにヨウ素 (26.3 g, 104 mmol) を用い、化合物 h の代わりに工程 1 で得られた N-[5-ブロモ-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (10.3 g, 29.6 mmol) を用いることにより標記化合物 n (6.56 g, 56%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 6.48 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.42-7.65 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85-7.93 (m, 2H), 10.04 (br s, 1H).

参考例 15 : 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(2-メチルフェニル)チアゾール (化合物 o)

工程 1

乾燥したヨウ化亜鉛 (100 mg) およびフルフラール (1.99 mL, 24.0 mmol) の混合物に、0°C でトリメチルシリルシアニド (3.52 mL, 26.4 mmol) を加えて、0°C で 30 分間攪拌した。反応混合物に THF (20 mL) を加えて、-78°C で 1.0 mol/L リチウムヘキサメチルジシラジドの THF 溶液 (24.0 mL, 24.0 mmol) を滴下し、同温度で 15 分間攪拌した。反応混合物に 2-メチルベンジルブロミド (2.68 mL, 20.0 mmol) の THF 溶液 (10 mL) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 1.0 mol/L テトラ (n-ブチル) アンモニウムフロリド (26.4 mL, 26.4 mmol) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより 1-(2-フリル)-2-(2-メチルフェニル)エタノン (3.33 g, 83%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.31 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 5H), 7.59 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H)

工程 2

参考例 1 と同様にして、1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル) エタノンの代わりに工程 1 で得られた 1-(2-フリル)-2-(2-メチルフェニル) エタノン (3.33 g, 16.6 mmol) を用いることにより標記化合物 o (1.62 g, 38%) を得た。

[参考例 1 6]

2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) チアゾール (化合物 p)

工程 1

実施例 1 と同様にして、1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル) エタノンの代わりに WO03/35639 に記載の方法に従って得られる 2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1-(2-フリル) エタノン (6.16 g, 30.0 mmol) を用いることにより、2-アミノ-5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-4-(2-フリル) チアゾール (4.86 g, 62%) を得た。

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262.

工程 2

工程 1 で得られた 2-アミノ-5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-4-(2-フリル) チアゾール (2.00 g, 7.65 mmol) を 6mol/L 塩酸 (20 mL) に懸濁させ、加熱還流下で 1 時間攪拌した。反応液に 10mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=17:3) で精製することにより標記化合物 p (1.01 g, 51%) を黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 5.98 (dd, $J = 1.8, 6.9$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.42 (br s, 2H), 7.65 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 11.44 (br s, 1H)..

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.

[参考例 1 7]

2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル) チアゾール (化合物 q)

工程 1

実施例 1 と同様にして、1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル) エタノンの代わりに WO03/35639 に記載の方法に従って得られる 2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1-(2-フリル) エタノン (13.8 g, 62.0 mmol) を用いることにより、

2-アミノ-5-(2-クロロピリジン-5-イル)-4-(2-フリル)チアゾール (11.6 g, 67%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.52 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.36 (br s, 2H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.80 (dd, $J = 2.6, 8.3$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 278, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 280.

工程 2

工程 1 で得られた 2-アミノ-5-(2-クロロピリジン-5-イル)-4-(2-フリル)チアゾール (2.22 g, 80.0 mmol) および 28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (4.63 g, 24.0 mmol) を 1, 4-ジオキサン (8 mL) に懸濁し、95°C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=9:1) で精製することにより、2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(2-メトキシピリジン-5-イル)チアゾール (1.32 g, 60%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.88 (s, 3H), 6.47-6.49 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.51 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.5, 8.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 274.

工程 3

工程 2 で得られた 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(2-メトキシピリジン-5-イル)チアゾール (1.32 g, 4.83 mmol) を 48%臭化水素酸 (4 mL) と酢酸 (4 mL) の混合物に懸濁し、100°C で 2 時間攪拌した。反応液に 10mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=4:1) で精製することにより標記化合物 q (870 mg, 70%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.47-6.49 (m, 2H), 7.14 (br s, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 11.78 (br s, 1H)..

APCIMS m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 260.

[参考例 18]

2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル)-4-(2-フリル)チアゾール (化合物 r)

工程 1

ヘテロサイクルズ (Heterocycles)、第 24 巻、p.2169 (1986 年) に記載の方法に従って得られる 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸エチル

(16.7 g, 100 mmol) を DMF (200 mL) に溶解し、炭酸カリウム (20.7 g, 150 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物にヨウ化エチル (16.0 mL, 200 mmol) を加えて、60°C で 3 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸エチル (3.17 g, 16%) を得た。

工程 2

工程 1 で得られた 1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸エチル (2.25 g, 11.5 mmol) をエタノール (50 mL) に溶解し、0°C で塩化カルシウム (2.56 g, 23.1 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (2.18 g, 57.6 mmol) を加えて、0°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 49 : 1) で精製することにより、1-エチル-6-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン (1.51 g, 76%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.14 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 1.4, 7.0$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 1.4, 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.0, 9.2$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 154.

工程 3

工程 2 で得られた 1-エチル-6-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン (1.51 g, 9.86 mmol) およびトリエチルアミン (2.06 mL, 14.8 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、0°C で塩化メタンスルホニル (0.920 mL, 11.8 mmol) を滴下し、0°C で 30 分間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去することにより、1-エチル-6-(メタンスルホニルオキシメチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン (2.29 g, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 3.07 (s, 3H), 4.12 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.32 (dd, $J = 1.5, 6.6$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 1.5, 9.3$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 6.6, 9.3$ Hz, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232.

工程 4

参考例 15 と同様にして、2-メチルベンジルブロミドの代わりに工程 3 で得られた 1-エチル-6-(メタンスルホニルオキシメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン (2.23 g, 9.86 mmol) を用いることにより、標記化合物 r (913 mg, 32%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.30-3.50 (m, 2H), 6.29 (dd, $J = 1.5, 6.9$ Hz, 1H), 6.43-6.49 (m, 3H), 7.39 (dd, $J = 6.9, 9.0$ Hz, 1H), 7.44-7.46 (br s, 2H), 7.54-7.56 (m, 1H).

APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.

[参考例 19]

2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-4-(2-フリル)チアゾール (化合物 s)

工程 1

2-アセチルフラン (3.30 g, 30.0 mmol) を THF (30 mL) に溶解し、 -78°C まで冷却した。1.0 mol/L ヘキサメチルジシラザンリチウムの THF 溶液 (33.3 mL, 33.0 mmol) を加えて、室温まで昇温した後、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を -78°C まで冷却し、WO03/039451 記載の方法で得られる 1-エチル-6-オキソ-3-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)-1,6-ジヒドロピリダジン (4.08 g, 15.0 mmol) の THF (5 mL) 溶液を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製することにより 2-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリダジニル)-1-(2-フリル)エタノン (1.01 g, 29%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

工程 2

参考例 1 と同様にして、1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)エタノンの代わりに工程 1 で得られる 2-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-1-(2-フリル)エタノン (1.00 g, 4.31 mmol) を用いることにより標記化合物 s (191 mg, 14%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.41 (br s, 2H), 6.47 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[参考例 20]

2-アミノ-5-(1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-4-(2-フリル)チアゾール (化合物 t)

工程 1

参考例 19 の工程 1 と同様にして、1-エチル-6-オキソ-3-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)-1, 6-ジヒドロピリダジンの代わりに WO03/039451 記載の方法で得られる 1-イソプロピル-6-オキソ-3-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)-1, 6-ジヒドロピリダジン (2.86 g, 10.0 mmol) を用いることにより 1-(2-フリル)-2-(1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル)エタノン (961 mg, 39 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.28-1.30 (m, 6H), 4.14 (s, 2H), 5.20-5.30 (m, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

工程 2

参考例 1 と同様にして、1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)エタノンの代わりに工程 1 で得られる 1-(2-フリル)-2-(1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル)エタノン (960 mg, 3.90 mmol) を用いることにより標記化合物 t (331 mg, 28 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.36-1.39 (m, 6H), 5.27-5.36 (m, 1H), 6.49 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 0.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H).

[参考例 21]

1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-カルボン酸 (化合物 u)

工程 1

4-メトキシベンジルアルコール (11.9 ml, 95.2 mmol) を DMF (150 mL) に溶解し、0°C で 55% 水素化ナトリウム (4.15 g, 95.2 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 6-クロロニコチン酸 (5.00 g, 31.7 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を加えて、80°C で 2 時間攪拌した。反応液に水 (200 mL) を加えて、4 mol/L 塩酸 (30 mL) を滴下し、析出した固体を濾取することにより、6-(4-メトキシベンジルオキシ)ニコチン酸 (8.15 g, 99 %) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 3.75 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.15 (dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

工程 2

工程 1 で得られる 6- (4-メトキシベンジルオキシ) ニコチン酸 (8.10 g, 31.2 mmol) を DMF (250 mL) に溶解し、炭酸カリウム (8.64 g, 62.5 mmol) およびヨウ化メチル (3.89 mL, 62.5 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより 6- (4-メトキシベンジルオキシ) ニコチン酸メチル (3.78 g, 44 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.81 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.78 (dd, $J = 0.7$, 8.6 Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.15 (dd, $J = 2.4$, 8.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 0.7$, 2.4 Hz, 1H).

工程 3

工程 2 で得られる 6- (4-メトキシベンジルオキシ) ニコチン酸メチル (2.66 g, 9.73 mmol) およびアニソール (10.6 mL) をトリフルオロ酢酸 (15 mL) に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウムを加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、析出した固体を濾取することにより 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-カルボン酸メチル (1.33 g, 89 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.87 (s, 3H), 6.58 (dd, $J = 0.7$, 9.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 2.6$, 9.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 0.7$, 2.6 Hz, 1H).

工程 4

工程 3 で得られる 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジンカルボン酸-5-メチル (400 mg, 2.61 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、55%水素化ナトリウム (125 mg, 2.87 mmol) およびヨウ化エチル (0.230 mL, 2.87 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-カルボン酸メチル (375 mg, 79 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.6$, 9.5 Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H).

工程 5

工程 4 で得られる 1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-カルボン酸メチル (375 mg, 2.07 mmol) を水とメタノールの混合溶媒 (1 : 1) (20 mL) に溶解し、水酸化リチウム-水和物 (191 mg, 4.55 mmol) を加えて、室温で 1 時間

攪拌した。反応液に 3mol/L 塩酸を加えて中和し、析出した固体を濾取することにより標記化合物 u (224 mg, 65 %) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.97 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 2.5, 9.4$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

[参考例 2 2]

2-オキソ-1-(4-ピリジルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-5-カルボン酸 (化合物 v)

参考例 2 1 の工程 4 および 5 と同様にして、ヨウ化エチルの代わりに 4-クロロメチルピリジン塩酸塩を用い、参考例 2 1 の工程 3 で得られる 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジンカルボン酸-5-メチル (400 mg, 2.61 mmol) より、標記化合物 v (490 mg, 82 %) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.16 (s, 2H), 6.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J = 2.3, 9.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H).

[参考例 2 3]

1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸 (化合物 w)
工程 1

参考例 1 2 で得られる化合物 1 (20.4 g, 84.0 mmol) をトリフルオロ酢酸 (168 mL) に溶解し、アニソール (91.1 mL, 0.840 mol) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルでリスラリーすることにより、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸 (6.99 g, 60%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H).

工程 2

工程 1 で得られる 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸 (2.00 g, 14.4 mmol) を DMF (29 mL) に溶解し、炭酸カリウム (7.95 g, 57.6 mmol) および臭化ベンジル (5.13 mL, 43.2 mmol) を加えて、50°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより、1-ベンジル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸ベンジル (1.58 g, 34%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 5.14 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.23-7.41 (m, 13H).

工程 3

工程 2 で得られた 1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸ベンジル (1.08 g, 3.38 mmol) をメタノール (7 mL) および水 (7 mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム (0.680 g, 16.9 mmol) を加えて、加熱還流下で 30 分間攪拌した。反応液を水 (50 mL) に注入し、10%塩酸を加えて pH を 4.5 に調整した後、室温で 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、標記化合物 w (151 mg, 20%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.10 (s, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 7.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.23-7.39 (m, 5H), 7.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H).

[参考例 2 4]

1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸 (化合物 x)

参考例 2 3 の工程 2 および 3 と同様にして、臭化ベンジルの代わりにヨウ化メチルを用いることにより、参考例 2 3 の工程 1 で得られる 2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸 (2.00 g, 14.4 mmol) より標記化合物 x (1.20 g, 50%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.55 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.64 (dd, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H).

[参考例 2 5]

4-(2-フリル)-5-(ピリジン-2-イルカルボニル)チアゾール-2-イル=イソシアナート (化合物 y)

化合物 1 8 6 (200 mg, 0.737 mmol) をジクロロメタン (15 mL) に懸濁し、カルボニルジイミダゾール (179 mg, 1.11 mmol) を室温に加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液にヘキサン (7.5 mL) を加えて、析出した固体を濾取することにより標記化合物 y (133 mg, 61%) を褐色固体として得た。

[参考例 2 6]

2-ホルミル-5-メトキシピリジン (化合物 z)

テトラヘドロン・アシンメトリー (Tetrahedron Asymmetry)、第 12 巻、p.1047 (2001 年) に記載の方法で得られる 2-メトキシ-5-(メトキシメチル)ピリジン (11.6 g, 83.5 mmol) をクロロホルム (160 mL) に溶解し、二酸化マンガン (14.5 g, 167 mmol) を加えて、加熱還流下で 1 時間攪拌した。反応液を濾過して、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:2) で精製することにより、標記化合物 z (4.32 g, 37%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.96 (s, 3H), 7.31 (dd, $J = 2.8, 8.7$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J =$

2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.99 (s, 1H).

[参考例 27]

2-アミノ-4-(5-メチルフラン-2-イル)-5-(4-ピリジル)チアゾール (化合物 a a)

参考例 13 と同様にして、3, 4-ジメチルピリジンの代わりに 4-メチルピリジンを用い、フラン-2-カルボン酸エチルの代わりに 5-メチルフラン-2-カルボン酸エチル (163 mg, 1.06 mmol) より標記化合物 a a (80.0 mg, 30%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.28 (s, 3H), 5.28 (br s, 2H), 6.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.53 (d, J = 6.2 Hz, 2H).

[参考例 28]

2-アミノ-4-(3-メチルフラン-2-イル)-5-(4-ピリジル)チアゾール (化合物 a b)

参考例 13 と同様にして、3, 4-ジメチルピリジンの代わりに 4-メチルピリジンを用い、フラン-2-カルボン酸エチルの代わりに 3-メチルフラン-2-カルボン酸エチル (572 mg, 3.71 mmol) より標記化合物 a b (536 mg, 71%) を得た。

^1H NMR (CD_3OD , δ ppm): 1.81 (s, 3H), 6.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.3 Hz, 2H).

[参考例 29]

2-アミノ-4-(3-フェニルフラン-2-イル)-5-(4-ピリジル)チアゾール (化合物 a c)

工程 1

3-ブロモフラン-2-カルボン酸 (1.86 g, 9.75 mmol)、ヨウ化エチル (3.1 mL, 38.8 mmol) および炭酸セシウム (4.80 g, 14.7 mmol) をアセトニトリル (50 mL) に懸濁し、80°C で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製することにより、3-ブロモフラン-2-カルボン酸エチル (1.16 g, 54%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

工程 2

工程 1 で得られた 3-ブロモフラン-2-カルボン酸エチル (307 mg, 1.40 mmol)、フェニルボロン酸 (208 mg, 1.71 mmol)、ジクロロビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II) (60.3 mg, 0.008 mmol) および炭酸カリウム (387 mg,

2.80 mmol) をトルエン (13 mL) とエタノール (0.65 mL) と水 (1.4 mL) の混合溶媒に溶解し、90°C で 6 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 6) で精製することにより、3-フェニル-2-カルボン酸エチル (290 mg, 96%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 4.31 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.61-6.62 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.54-7.60 (m, 3H).

工程 3

参考例 13 と同様にして、3, 4-ジメチルピリジンの代わりに 4-メチルピリジンを用い、フラン-2-カルボン酸エチルの代わりに工程 2 で得られた 3-フェニル-2-カルボン酸エチル (277 mg, 1.28 mmol) を用い、2-(3-フェニルフラン-2-イル)-1-(4-ピリジル) エタノン (230 mg, 75%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 4.20 (s, 2H), 6.71-6.72 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.61-7.65 (m, 3H), 8.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).

工程 4

参考例 1 と同様にして、1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル) エタノンの代わりに工程 3 で得られた 1-(2-フリル)-2-(3-フェニルフラン-2-イル) エタノン (292 mg, 0.850 mmol) を用い、標記化合物 a c (22.5 mg, 8%) を得た。

^1H NMR (CD_3OD , δ ppm): 5.47 (br s, 2H), 6.64 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.11-7.22 (m, 5H), 7.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H).

[参考例 30]

2-アミノ-5-(4-ピリジル)-4-[3-(4-ピリジル) フラン-2-イル] チアゾール (化合物 a d)

工程 1

参考例 29 の工程 1 で得られた 3-ブロモフラン-2-カルボン酸エチル (296 mg, 1.35 mmol)、4-(トリ-n-ブチルスタンニル) ピリジン (550 mg, 1.51 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (157 mg, 0.136 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、加熱還流下で 4 時間攪拌した。反応液にフッ化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) で精製することにより、3-(4-ピリジル) フラン-2-カルボン酸エチル (133 mg, 45%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.66 (d,

J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 6.2 Hz, 2H).

工程 2

参考例 13 と同様にして、3, 4-ジメチルピリジンの代わりに 4-メチルピリジンを用い、フラン-2-カルボン酸エチルの代わりに工程 1 で得られた 3-(4-ピリジル) フラン-2-カルボン酸エチル (133 mg, 0.612 mmol) より標記化合物 a d (35.3 mg, 18%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 5.21 (br s, 2H), 6.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

[参考例 3 1]

2-アミノ-4-(3-フリル)-5-(4-ピリジル) チアゾール (化合物 a e)

参考例 13 と同様にして、3, 4-ジメチルピリジンの代わりに 4-メチルピリジンを用い、3-フラン-2-カルボン酸エチル (502 mg, 3.58 mmol) より標記化合物 a e (216 mg, 25%) を得た。

^1H NMR (CD_3OD , δ ppm): 6.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 2, 3, 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 6.3 Hz, 2H).

[参考例 3 2]

N-[5-ブロモ-4-(3-フリル) チアゾール-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 a f)

参考例 7 と同様にして、2-アセチルフランの代わりに 3-アセチルフラン (1.00 g, 8.82 mmol) を用いることにより 2-アミノ-5-ブロモ-4-(3-フリル) チアゾールを得た。参考例 8 と同様にして、2-アミノ-5-ブロモ-4-(2-フリル) チアゾールの代わりに 2-アミノ-5-ブロモ-4-(3-フリル) チアゾールより標記化合物 a f (845 mg, 28%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.54 (s, 9H), 6.97 (dd, J = 0.9, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 8.07 (0.9, 1.7 Hz, 1H).

[製剤例 1]

錠剤 (化合物 1)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物 1 (40 g)、乳糖 (286.8 g) および馬鈴薯澱粉 (60 g) を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10% 水溶液 (120 g) を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム (1.2 g) を加えて混合し、径 8mm の杵をもった打錠機 (菊水社製 RT-15 型) で打錠を行って、錠剤 (1錠あ

たり活性成分20 mgを含有する)を得る。

処方	化合物 1	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

[製剤例 2]

錠剤 (化合物 8 6)

化合物 8 6 (40 g) を用い、製剤例 1 と同様に、標記錠剤 (1錠あたり活性成分20 mgを含有する) を得る。

処方	化合物 8 6	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

[製剤例 3]

注射剤 (化合物 9 9)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物 9 9 (1 g) およびD-マンニトール (5 g) を注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを6に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000 mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2 mLずつ無菌的に充填して、注射剤 (1バイアルあたり活性成分2 mgを含有する) を得る。

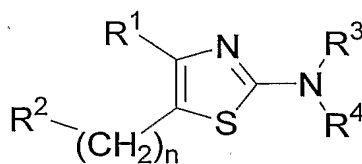
処方	化合物 9 9	2	mg
	D-マンニトール	10	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2.00	mL

産業上の利用可能性

本発明により、チアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有し、アデノシン A_{2A} 受容体が関与する各種疾患の治療および/または予防に有用なチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩などが提供される。

請求の範囲

1. 一般式(I)



(I)

{式中、

n は 0～3 の整数を表し、

R¹ は置換もしくは非置換のシクロアルキル、

置換もしくは非置換のアリール、

置換もしくは非置換の脂環式複素環基または

置換もしくは非置換の芳香族複素環基

を表し、

R² はハロゲン、

置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、

置換もしくは非置換の低級アルキニル、

置換もしくは非置換のシクロアルキル、

置換もしくは非置換のアリール、

置換もしくは非置換のアラルキル、

置換もしくは非置換の脂環式複素環基、

置換もしくは非置換の芳香族複素環基、

置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、

置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、

—NR⁵R⁶ (式中、

R⁵ および R⁶ は同一または異なって、

水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、

置換もしくは非置換の低級アルキニル、

置換もしくは非置換の低級アルカノイル、

置換もしくは非置換のシクロアルキル、

置換もしくは非置換のアリール、

置換もしくは非置換のアラルキル、
置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは
置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表す)、

—OR⁷ (式中、

R⁷は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、
置換もしくは非置換の低級アルカノイル、
置換もしくは非置換のシクロアルキル、
置換もしくは非置換のアリール、
置換もしくは非置換のアラルキル、
置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは
置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表す) または

—COR⁸ [式中、

R⁸は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、
置換もしくは非置換の低級アルケニル、
置換もしくは非置換の低級アルキニル、
置換もしくは非置換のシクロアルキル、
置換もしくは非置換のアリール、
置換もしくは非置換のアラルキル、
置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、
置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、

—NR⁹R¹⁰ (式中、

R⁹およびR¹⁰は同一または異なって、

水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、
 置換もしくは非置換の低級アルキニル、
 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、
 置換もしくは非置換の低級アルコキシ、
 置換もしくは非置換のシクロアルキル、
 置換もしくは非置換のアリール、
 置換もしくは非置換のアラルキル、
 置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
 置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
 置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは
 置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表す) または

—OR¹¹ (式中、

R¹¹ は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、
 置換もしくは非置換の低級アルケニル、
 置換もしくは非置換の低級アルキニル、
 置換もしくは非置換のシクロアルキル、
 置換もしくは非置換のアリール、
 置換もしくは非置換のアラルキル、
 置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
 置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
 置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは
 置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表す) を表す] を表し、

R³ および R⁴ は同一または異なって、

水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、
 置換もしくは非置換の低級アルケニル、
 置換もしくは非置換の低級アルキニル、
 置換もしくは非置換のアラルキル、
 置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、
 置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、

—COR¹² [式中、

R¹²は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、
置換もしくは非置換の低級アルケニル、
置換もしくは非置換の低級アルキニル、
置換もしくは非置換のシクロアルキル、
置換もしくは非置換のアリール、
置換もしくは非置換のアラルキル、
置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、
置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、
—NR¹³R¹⁴ (式中、

R¹³および R¹⁴は同一または異なって、

水素原子、
置換もしくは非置換の低級アルキル、
置換もしくは非置換の低級アルケニル、
置換もしくは非置換の低級アルキニル、
置換もしくは非置換の低級アルカノイル、
置換もしくは非置換の低級アルコキシ、
置換もしくは非置換のシクロアルキル、
置換もしくは非置換のアリール、
置換もしくは非置換のアラルキル、
置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは
置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表す) または

—OR¹⁵ (式中、

R¹⁵は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、
置換もしくは非置換の低級アルケニル、
置換もしくは非置換の低級アルキニル、
置換もしくは非置換のシクロアルキル、
置換もしくは非置換のアリール、

置換もしくは非置換のアラルキル、
 置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
 置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
 置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは
 置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表す)

を表す]

を表すが、

ただし、

R^1 が置換もしくは非置換のフェニルであり、かつ n が 0 であるとき、

R^2 は置換もしくは非置換の 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルではない}

で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

2. R^1 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲 1 記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

3. n が 0 である請求の範囲 1 または 2 記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

4. R^2 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは $-COR^8$ (式中、 R^8 は前記と同義である) である請求の範囲 1~3 のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

5. R^2 が置換もしくは非置換のアリールである請求の範囲 1~3 のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

6. R^2 が置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲 1~3 のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

7. R^2 が $-COR^8$ (式中、 R^8 は前記と同義である) である請求の範囲 1~3 のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

8. R^8 が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシ

クロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルである請求の範囲 1~4 および 7 のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

9. R⁸ が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲 1~4 および 7 のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

10. R⁸ が置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲 1~4 および 7 のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

11. R³ が水素原子である請求の範囲 1~10 のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

12. R³ が低級アルキルまたはアラルキルである請求の範囲 1~10 のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

13. R⁴ が -COR¹² (式中、R¹² は前記と同義である) である請求の範囲 11 または 12 記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

14. R⁴ が -COR^{12a} (式中、R^{12a} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルを表す) である請求の範囲 11 または 12 記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

15. R³ および R⁴ が同一または異なって -COR¹² (式中、R¹² は前記と同義である) である請求の範囲 1~10 のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

16. n が 0 であり、R¹ が置換もしくは非置換の少なくとも 1 つの酸素原子を含む 5 員環芳香族複素環基であり、R² が -COR^{8a} (式中、R^{8a} は置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す) である請求の範囲 1 記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

17. R¹ が置換もしくは非置換のフリルである請求の範囲 16 記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

18. R^{8a} が置換もしくは非置換の少なくとも 1 つの酸素原子を含む脂環式複素環基である請求の範囲 16 または 17 記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

19. R^3 が水素原子であり、 R^4 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルである請求の範囲 1~10 および 16~18 のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

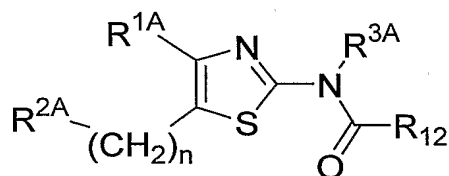
20. R^3 が水素原子であり、 R^4 が低級アルキル、アラルキルまたは芳香族複素環アルキルである請求の範囲 1~10 および 16~18 のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

21. R^3 および R^4 が同一または異なって置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルである請求の範囲 1~10 および 16~18 のいずれかに記載のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

22. 請求の範囲 1~21 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患の治療および／または予防剤。

23. アデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患がパーキンソン病である請求の範囲 22 記載の治療および／または予防剤。

24. 式(IA)



(IA)

[式中、

R^{1A} は置換もしくは非置換の少なくとも 1 つの酸素原子を含む 5 員環芳香族複素環基（ただし、5-ホスホフラン-2-イルおよび 5-ニトロフラン-2-イルから選ばれる基を除く）を表し、

R^{12} および n はそれぞれ前記と同義であり、

R^{3A} は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、

置換もしくは非置換の低級アルキニル、
 置換もしくは非置換のアラルキル、
 置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、
 置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは
 -COR^{12A} (式中、R^{12A} は前記 R¹² と同義である)

を表し、

R^{2A} は置換もしくは非置換の低級アルキル、
 置換もしくは非置換の低級アルケニル、
 置換もしくは非置換の低級アルキニル、
 置換もしくは非置換のシクロアルキル、
 置換もしくは非置換のアリール、
 置換もしくは非置換のアラルキル、
 置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
 置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (ただし、2-フリルを除く)、
 置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、
 置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、
 -NR⁵R⁶ (式中、R⁵ および R⁶ はそれぞれ前記と同義である)、
 -OR⁷ (式中、R⁷ は前記と同義である) または
 -COR⁸ (式中、R⁸ は前記と同義である)

を表す]

で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

25. R^{1A} が置換もしくは非置換のフリルである請求の範囲 24 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

26. n が 0 である請求の範囲 24 または 25 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

27. R^{2A} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは -COR⁸ (式中、R⁸ は前記と同義である) である請求の範囲 24~26 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

28. R^{2A} が置換もしくは非置換のアリールである請求の範囲 24~26 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

29. R^{2A} が置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳

香族複素環基である請求の範囲 24～26 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

30. R^{2A} が $-COR^8$ (式中、 R^8 は前記と同義である) である請求の範囲 24～26 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

31. R^8 が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルである請求の範囲 30 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

32. R^8 が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲 30 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

33. R^8 が置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲 30 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

34. R^{3A} が水素原子である請求の範囲 24～33 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

35. R^{3A} が低級アルキルまたはアラルキルである請求の範囲 24～33 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

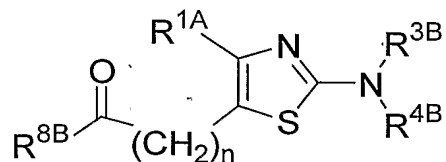
36. R^{3A} が $-COR^{12A}$ (式中、 R^{12A} は前記と同義である) である請求の範囲 24～33 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

37. R^{12A} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルである請求の範囲 36 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

38. R^{12} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アル

コキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルである請求の範囲 24～37 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

39. 式(IB)



(IB)

(式中、

n および R^{1A} はそれぞれ前記と同義であり、

R^{3B} は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、
置換もしくは非置換の低級アルケニル、
置換もしくは非置換の低級アルキニル、
置換もしくは非置換のアラルキルまたは
置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、
置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表し、

R^{4B} は置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、
置換もしくは非置換の低級アルキニル、
置換もしくは非置換のアラルキルまたは
置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、
置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表し、

R^{8B} は水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル、
置換もしくは非置換の低級アルケニル、
置換もしくは非置換の低級アルキニル、
置換もしくは非置換のシクロアルキル、
置換もしくは非置換のアリール、

置換もしくは非置換のアラルキル、
置換もしくは非置換の脂環式複素環基、
置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは
置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル

を表す)

で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

40. R^{1A} が置換もしくは非置換のフリルである請求の範囲 39 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

41. n が 0 である請求の範囲 39 または 40 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

42. R^{8B} が置換もしくは非置換の少なくとも 1 つの酸素原子を含む脂環式複素環基である請求の範囲 39～41 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

43. R^{3B} が水素原子である請求の範囲 39～42 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

44. R^{4B} が低級アルキル、アラルキルまたは芳香族複素環アラルキルである請求の範囲 43 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

45. 請求の範囲 24～44 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

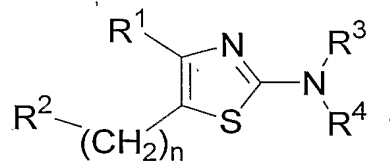
46. 請求の範囲 24～44 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

47. 請求の範囲 24～44 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患の治療および／または予防剤。

48. 請求の範囲 24～44 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する中枢神経疾患の治療および／または予防剤。

49. 請求の範囲 24～44 のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するパーキンソン病の治療および／または予防剤。

50. 一般式(I)



(I)

(式中、n、R¹、R²、R³およびR⁴はそれぞれ前記と同義である) で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするアデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019778

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D417/04, 417/14, 491/113, 487/04, 498/04, 513/04,
A61K31/427, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4725, 31/496, 31/497,
31/501, 31/506, 31/541, 31/551, 31/553, 31/695, 31/438, 31/4985,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D417/04, 417/14, 491/113, 487/04, 498/04, 513/04,
A61K31/427, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4725, 31/496, 31/497,
31/501, 31/506, 31/541, 31/551, 31/553, 31/695, 31/438, 31/4985,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/79204 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 10 October, 2002 (10.10.02), Tables 1, 2; claims 1 to 19 (Family: none)	1, 3-6, 8-12, 19-23
X	JP 2002-302488 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 October, 2002 (18.10.02), Claims 1 to 2, 23, 25 & WO 01/74811 A2 & EP 1268474 A2	1-4, 6, 8-12, 19-23
X	WO 03/62233 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 July, 2003 (31.07.03), Example 116; Claim 1 & EP 1466912 A1	24-27, 29, 34, 38, 45



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 February, 2005 (04.02.05)

Date of mailing of the international search report
22 February, 2005 (22.02.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019778

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/39451 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 15 May, 2003 (15.05.03), Full text & EP 1441732 A2 & US 2005/4134 A1	1-49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019778

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 50
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 50 is relevant to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019778

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/5383, 31/542, A61P3/10, 9/10, 25/00, 25/14, 25/16,
25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/5383, 31/542, A61P3/10, 9/10, 25/00, 25/14, 25/16,
25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D417/04, 417/14, 491/113, 487/04, 498/04, 513/04, A61K31/427, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4725, 31/496, 31/497, 31/501, 31/506, 31/541, 31/551, 31/553, 31/695, 31/438, 31/4985, 31/5383, 31/542, A61P3/10, 9/10, 25/00, 25/14, 25/16, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D417/04, 417/14, 491/113, 487/04, 498/04, 513/04, A61K31/427, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4725, 31/496, 31/497, 31/501, 31/506, 31/541, 31/551, 31/553, 31/695, 31/438, 31/4985, 31/5383, 31/542, A61P3/10, 9/10, 25/00, 25/14, 25/16, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/79204 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2002. 10. 10, 第 1 表, 第 2 表, 請求項 1 - 19 (ファミリーなし)	1, 3-6, 8-12, 19-23
X	JP 2002-302488 A (武田薬品工業株式会社) 2002. 10. 18, 請求項 1 - 2, 23, 25 & WO 01/74811 A2 & EP 1268 474 A2	1-4, 6, 8-12, 19-23
X	WO 03/62233 A1 (山之内製薬株式会社) 2003. 07. 31, 実施例 116, 請求項 1 & EP 1466912 A1	24-27, 29, 34, 38, 45

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献。

国際調査を完了した日

04. 02. 2005

国際調査報告の発送日

22. 2. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4 C

3 2 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/39451 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2003.05.15, 全文 & EP 1441732 A2 & US 2005/4134 A1	1-49

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 50 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 50 は、人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に該当するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。